?91

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/etudecritiquedes0000vari

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1911 — **THÈSE** — N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Emmanuel-Agis GARCIN

Né à St-Pierre (Martinique) le 14 octobre 1882
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
2 Médailles de Bronze de l'Assistance publique
Ex-interne en chirurgie à l'Hopital Péan
Ancien élève de l'Institut Pasteur de Paris

ÉTUDE CRITIQUE

DES

APPLICATIONS DE L'ARSÉNO-BENZOL

"606"

(Pharmacologie, Techniques, Indications et contre-indications)

Président : M. POUCHET, *professeur.*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE ET Cie, ÉDITEURS
15, Rue Racine, (VIe)

1911

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN, M. LANDOUZY

PROFESSEURS	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et Chimie générale	GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	WIDAL DEJERINE
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	Pierre MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	HARTMANN
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	MARFAN
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	CHAUFFARD
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	HAYEM GILBERT DEBOVE LANDOUZY
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	
Clinique chirurgicale	DELBET QUENU RECLUS SEGOND
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN
Clinique d'accouchements	BAR PINARD RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BALTHAZARD	DESGREZ	LENORMANT	PROUST
BERNARD	DUVAL (P.)	LEQUEUX	RATHERY
BRANCA	GOUGEROT	LERI	RETTERER
BRINDEAU	GREGOIRE	LOEPER	RICHAUD
BROCA (A.)	GUENIOT	MACAIGNE	ROUSSY
BRUMPT	GUILLAIN	MAILLARD	ROUVIERRE
CAMUS	JEANNIN	MORESTIN	SCHWARTZ
CARNOT	JOUSSET (A.)	MULON	SICARD
CASTAIGNE	LABBE (M.)	NICLOUX	TERRIEN
CHEVASSU	LANGLOIS	NOBECOURT	TIFFENEAU
CLAUDE	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	ZIMMERN
COUVELAIRE	LECENE	OMBREDANNE	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

À MA GRAND'MÈRE

À MA MÈRE ET À MON PÈRE

Faible hommage de piété filiale et de tendre reconnaissance pour les sacrifices qu'ils se sont imposés et que pourtant ils n'estimaient jamais assez grands.

À CEUX QUE J'AIME
ET QUI M'AIMENT COMME J'AIME QU'ILS M'AIMENT

À MES MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LABORATOIRE

A MON PÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR G. POUCHET

Professeur de Pharmacologie et de Matière médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine.
Officier de la Légion d'Honneur

Pour le grand honneur qu'il nous a fait de nous prendre sous son égide.

ÉTUDE CRITIQUE

DES

APPLICATIONS DE L'ARSÉNO-BENZOL

" 606 "

AVANT-PROPOS

La nécessité de nous conformer à l'antique usage d'adresser à cette place des compliments à nos maîtres n'est pas notre unique mobile. Seuls, nos sentiments de très grande reconnaissance à l'égard de ceux qui ont fait notre éducation professionnelle nous fait un impérieux et agréable devoir de dire de chacun, tout le mal que nous leur avons donné et tout l'abus que nous avons fait de leurs lumières, pour l'édification de nos connaissances.

M. le Dr Morestin comme maître, ami et compatriote, nous a prodigué sa sollicitude en toutes circonstances ; il guida nos premiers pas dans les hôpitaux et nous apprit qu'il faut avant tout « *aimer ses malades* », les guérir même au prix de hardiesses autorisées, et surtout respecter leur esthétique.

Auprès de MM. les Drs Barth et Barié nous avons côtoyé la bonne et saine clinique médicale qui, pour

être utile et instructive, se contente d'être simple et profuse.

M. le Dr Jalaguier nous accorda particulièrement sa grande bonté et ne négligea rien pour nous initier aux ressources de la chirurgie infantile et de l'orthopédie — aidé en cela par M. le Dr Ducroquet — grâce auxquelles on a la joie de rendre aux déshérités de la nature, la place qu'ils réclament dans la société.

MM. les Drs Tapret et Teissier nous permirent de puiser à la bonne source et nous facilitèrent, par leur dévouement et leur science, l'élargissement et le perfectionnement de nos connaissances médicales.

MM. les Drs Bonnaire et Jeannin nous ont enseigné les premières notions d'obstétrique et de puériculture ; nous sommes heureux du temps bien employé auprès d'eux ; leur ardeur professorale et leur probité professionnelle ont acquis notre admiration.

M. le Dr Wiart nous prouva sa confiance en nous laissant parfois le soin de la consultation de chirurgie à l'hôpital Broussais durant l'année que nous y avons passée ; n'être pas reconnaissant d'une pareille marque d'estime serait de l'ingratitude de notre part.

Avec MM. les Drs Nélaton et Dujarrier nous devions plus tard approfondir, en même temps que les difficultés de la clinique chirurgicale, l'art d'être alternativement bon et sévère à l'égard des malades.

Mais c'est M. le Dr Delaunay qui, durant notre internat à l'hôpital Péan, nous fit mettre en pratique le dogme de son maître par lequel : « Il ne suffit pas

d'avoir deux mains pour opérer mal, mais il est indispensable pour bien faire d'utiliser ses dix doigts comme de dix petites mains. »

Dans le court passage fait auprès de M. le Dr Wurtz nous n'avons trouvé que bontés et conseils avisés.

MM. les Drs Thibierge et P. Ravaut à l'hôpital Saint-Louis nous enseignèrent avec maîtrise la dermatologie et la syphiligraphie, et si avec eux nous avons eu l'heur d'expérimenter le " 606 ", nous avons aussi appris que dans la modestie du travail concentré au laboratoire et au lit du malade on fait plus de saine besogne que dans l'éclatant apparat de publications hâtivement multipliées.

M. le professeur A. Pinard, dans sa noble conception de l'obstétrique, nous a ouvert largement les portes de sa clinique ; près de lui nous avions l'impression d'être chez nous, au sein d'une grande famille scientifique dont il est à juste titre le père très vénéré ; il nous a appris à lire et à scruter *le Livre de la nature*. Ses enfants ès arts — et nous voulons parler des plus proches — MM. les Drs Wallich, Couvelaire, Lacasse et Pottet nous ont montré cette rare qualité : d'être abordables ; sans nulle prétention et toujours complaisants et dévoués ils ne croient jamais descendre du piédestal que nous leur faisons pour donner au plus humble, au plus jeune, le conseil quotidien, l'éclaircissement, même le plus enfantin. D'un enseignement, où la bonne confraternité ne le cède en rien à l'éducation scientifique nous

avons tiré le profit le plus sérieux qui soit et nous en remercions le grand maître du fond de notre cœur.

Enfin nous avons trouvé dans les laboratoires de l'Institut Pasteur un accueil vraiment touchant et un dévouement de tous les instants de la part de M. le professeur Borrel et de ses collaborateurs MM. les Drs Pinoy, Masson et Magrou ; aux leçons magistrales faites par les savants les plus éminents, ils ont ajouté leurs conseils pratiques les plus précieux et si nous nous excusons d'avoir abusé trop souvent de leur science nous les remercions du luxe qu'ils nous ont permis de donner à notre instruction. Nous avons en effet bénéficié d'un enseignement bactériologique unique au monde.

A tous ces maîtres qui nous ont inculqué leurs principes aussi scientifiques qu'humains et qui nous ont honoré de leur confiance et de leurs bontés, nous adressons avec joie l'expression de notre gratitude profonde et l'hommage respectueux de notre vive admiration.

Grâce à eux tous, nous avons acquis une instruction sérieuse et des connaissances approfondies que nous nous efforcerons de mettre à profit.

Si pour leur honneur, à la faible marque de nos sentiments peut un jour s'ajouter le soulagement d'un grand nombre de souffrances nous serons fier de le leur devoir.

Age quod agis.

INTRODUCTION

Au moment où nous allions achever nos études médicales nous avons assisté à l'éclosion et à la propagation à travers le monde, par la voie des grands quotidiens, d'un médicament nouveau. A peine divulguée, son efficacité jouissait d'une célébrité telle que l'humanité, justement émue, demandait avec angoisse quelles espérances elle pouvait en attendre.

Il s'agissait de la guérison de la syphilis par le " 606 ".

La publicité tapageuse, faite autour de ce produit dont le chiffre avait une allure et une apparence cabalistiques, n'aurait certes attiré l'attention que du vulgaire, si le professeur Ehrlich n'avait attaché son nom à la découverte de ce médicament.

Malgré cela, le monde scientifique resta au début quelque peu sceptique, car l'outre-Rhin nous avait habitué à nous défier de ces découvertes sensationnelles destinées à révolutionner la thérapeutique.

Nous ne prenons que pour exemple la déception

de nos espoirs en matière de tuberculose. Le professeur Koch en 1889 avec sa tuberculine, en 1897 avec ses T. O. T. R. le professeur Behring en 1898 avec sa T. C., en 1900 avec sa T. X., tulon, tulase ne nous avaient ils pas annoncé à plusieurs reprises la guérison de la tuberculose ; et malgré les grisantes communications faites à l'époque à plusieurs congrès internationaux, nous n'avons pas encore eu à enregistrer les succès annoncés.

La réserve en ce qui concernait l'arséno-benzol, réserve toute de principe scientifique, était donc légitimée d'autant plus que la presse apprenait que le " 606 " était un dérivé de l'atoxyl, lequel avait causé plus de dégâts dans la trypanosomiase, qu'il n'avait amené de guérisons avec intégrité de la vision.

Ajoutons d'ailleurs que le " 606 " annoncé comme une sorte de panacée universelle sous la rubrique *therapia sterilisans magna*, n'a pas prouvé à l'heure actuelle sa puissance stérilisatrice.

Lorsqu'en peu de temps l'écho retentit des merveilles obtenues en Allemagne, merveilles contrôlées au grand jour par des témoins médicaux et extra-médicaux honnêtes et dignes de foi, le scepticisme scientifique consentit à des concessions et l'on tenta une prudente expérimentation ; l'affirmation du professeur Ehrlich que le " 606 ", composé arsenical organique, comme l'atoxyl, n'avait avec ce dernier qu'une parenté très éloignée, était faite pour lever tout scrupule.

Notre fièvre d'expérimentation croissait de jour en jour lorsque notre maître le Dr P. Ravaut, remplaçant notre chef, le Dr Thibierge, à l'hôpital Saint-Louis, reçut, sur sa demande, une série de tubes de " 606 " généreusement adressés par le professeur Ehrlich.

Les résultats obtenus ont été soigneusement et impartialement enregistrés ; quelques-uns ont été publiés. D'autre part, nous avons suivi avec grand soin tout ce qui a eu trait à la question ; nous avons rassemblé tous les documents parus à ce jour, sans exception, en ce qui concerne l'action du 606 non seulement sur la syphilis, mais aussi son effet thérapeutique sur la malaria, les trypanosomiases, la filariose, les leishmanioses, la fièvre récurrente, la vaccine.

Mais de l'étude des travaux multipliés en nombre si considérable, il ressort des contradictions tellement évidentes qu'il nous a paru raisonnable de diviser la question du " 606 " en deux parties distinctes : d'une part sa pharmacologie et ses applications cliniques immédiates ; d'autre part, le résultat thérapeutique.

Ce dernier, en raison même de l'histoire de la syphilis et de sa longue évolution, demandera avant d'être fixé un laps de temps que l'esprit ne peut apprécier et établir de prime abord. Il nous a donc semblé prématuré de l'effleurer, malgré que des opinions sans nombre, des sanctions et des consécrations nous eussent permis de procéder à un premier déblaiement. Mais nous avons craint que des faits

nouveaux ne vinssent, en contradiction avec nos constatations, susciter une polémique à laquelle l'esprit d'impartialité qui nous guide tient à rester étranger.

Au contraire, le côté pharmacologique nous paraît suffisamment établi dans son principe général, pour prêter à un coup d'œil d'ensemble, destiné à servir de prélude à l'histoire du " 606 " et de base à l'application judicieuse de ce composé.

Il est en effet de toute importance d'établir dès maintenant quelles sont les indications et contre-indications du " 606 ", son mode d'application, sa posologie et de prévenir le praticien des incidents et accidents consécutifs à cette application.

Nous laissons au nombre des années la faculté de juger de la valeur de l'arséno-benzol, au point de vue thérapeutique et à d'autres que nous le soin de rassembler les faits nombreux qui ne manqueront pas de s'accumuler en sa faveur.

Le travail que nous allons soumettre au lecteur n'a pas la prétention d'apporter une contribution effective à l'avancement du sujet, mais nous avons cru faire œuvre utile en composant un tout, synthétique qui entre les mains des jeunes facilitera l'acquisition rapide de notions indispensables à la mise en pratique de l'arséno-benzol.

Notre maître, M. le Dr P. Ravaut, qui nous a conseillé dans le choix de notre thèse et qui nous a précisé les limites de son développement, nous permet-

tra de lui adresser, ici, nos remerciements ; il a bien voulu nous laisser bénéficier de sa coutumière affabilité ; nous lui en exprimons notre sincère et très grande reconnaissance.

HISTOIRE DE L'ARSENIC EN COMBINAISON ORGANIQUE

L'arsenic, connu de toute antiquité et réputé aussi bien pour son extrême toxicité que pour son action thérapeutique à doses raisonnées, a occupé depuis longtemps une place prépondérante dans la pharmacothérapie. A en croire les anciens, son action radicale était exprimée en ces termes : *Quod non sanat ferrum, sanat arsenicus, quod non sanat arsenicus sanat ignis.* Il existait des cas rebelles, dans lesquels l'arsenic restait inapplicable, probablement parce que la dose curative approchait de la dose mortelle ; on savait, en effet, que déjà, avec des doses de 1 grain (0 gr. 06) d'acide arsénieux, on constatait des phénomènes d'intoxication aiguë ; par ailleurs, des doses totales plus considérables, mais absorbées en un laps de temps plus long, aboutissaient souvent à des phénomènes d'arsenicisme chronique.

Les choses en étaient là lorsqu'en 1843 Bunsen expérimentant une combinaison arsenicale organique, *l'acide cacodylique*, montra que ce composé injecté à la dose de 8 grains (0 gr. 48), en solution aqueuse, dans la veine auriculaire du lapin, ne déter-

minait ni la mort, ni l'empoisonnement de l'animal. Si l'on tient compte de la teneur en arsenic de cette quantité d'acide cacodylique, égale à celle que contiennent 8 grains d'acide arsénieux on voit que la valeur intrinsèque de l'arsenic est plus grande à toxicité inégale dans la combinaison organique.

Malgré la mise en lumière de cette constatation qui permettait une augmentation de la posologie arsenicale, aucune tentative d'application ne fut faite jusqu'en 1862.

A cette époque Jochheim de Darmstadt, administre *per os* de l'acide cacodylique à des malades atteints d'affections cutanées, de fièvre intermittente et de tuberculose chronique.

Il rapporte, en 1864, les résultats de son expérimentation et fait remarquer qu'il n'a eu qu'à se louer de la *médication cacodylique* ; elle n'a eu aucune action toxique sur l'organisme et il ajoute que ce médicament *réunit tous les avantages des préparations d'arsenic sans en avoir les effets nuisibles.*

A l'exemple de Jocheim, W. Renz, en 1865, a employé dans deux cas de névralgie faciale un cas de psoriasis, un cas d'eczéma, un cas de néphrite, des doses de 2 à 5 grains d'acide cacodylique (0 gr. 12 à 0 gr. 30) par jour. Cependant il abandonne cette médication à cause de l'odeur alliacée qu'exhalent les malades.

Ces constatations n'ayant pas reçu d'application générale, étaient retombées dans un oubli injustifié, lorsqu'en 1895 le professeur A. Gautier reprit l'étude

de la médication cacodylique et en particulier des cacodylates.

Sur son conseil M. le Dr Daulos en fait un essai thérapeutique sur certaines dermatoses, avec quelques résultats encourageants. Étendant leur application à la tuberculose, l'asthme, l'anémie, la chlorose, les vomissements de la grossesse, le professeur Gautier reconnut l'inconvénient et même le danger de la médication *per os*. Avec son élève M. Mouneyrat il obtient divers arsenicaux organiques par synthèse dont il ne retient que le *méthylarsinate* de soude ou arrhénal ; les autres composés arsenicaux étaient *l'allylarsinate*, le *benzylarsinate* et *l'anilarsinate*.

A ce moment (1900) le professeur Gautier attire l'attention sur les cacodylates et l'arrhénal en association avec la médication mercurielle dans le traitement de la syphilis secondaire et tertiaire ; et ceci à juste titre puisque depuis longtemps on associait la médication arsenicale ordinaire au mercure (Ricord). M. Brocq, en 1901, MM. Eudlitz et Gastou obtiennent encore des succès surprenants avec les arsenicaux organiques, dans des cas de syphilis rebelles au mercure.

En 1902, M. le professeur A. Robin relate aussi des observations confirmatives.

Pendant ce temps, en Allemagne, on découvre l'atoxyl dont Béchamp de Montpellier avait déjà donné la formule en 1863.

En 1902 F. Marchal notait la guérison de la dou-

rine du cheval, par le cacodylate et l'arrhénal. Billet, Fontoymont (Madagascar) et Romary, relatent des guérisons de la malaria en combinant la médication arrhénique et la médication quinique, là où celle-ci était impuissante.

Tous ces faits isolés n'avaient pas conduit à faire de la médication cacodylique une méthode générale de traitement des maladies à hémozoaires ni de la syphilis.

En 1905, les travaux de Thomas sur l'action de l'atoxyl dans la trypanosomiase font entrevoir des horizons nouveaux à la médication arsenicale organique.

La découverte, en 1905, par F. Schaudinn, du spirille de la syphilis, va enfin ouvrir toutes grandes les portes à l'expérimentation. Notons que cet auteur avait émis l'hypothèse de la parenté entre les trypanosomes et les spirochètes, dont les lésions produites sur le système nerveux furent homologuées par Spiellmayer en 1906.

Il faut rendre justice au professeur Ehrlich qui, dans son *Traité des spirilloses expérimentales*, n'oublie pas de dire que « l'arsenic, soit à l'état d'acide arsénieux, soit de *cacodylate de soude*, soit en d'autres combinaisons, soit encore associé ou combiné au mercure, s'était déjà montré d'une certaine efficacité dans le traitement de la syphilis ». M. le professeur Gautier s'est plaint que ses travaux n'aient pas été cités par Ehrlich ; mais le seul mot de *cacodylate de soude* n'évoque-t-il pas immédia-

tement le nom de l'illustre professeur de la Faculté de Paris.

Quoiqu'il en soit, Ehrlich, en 1906, fait fabriquer par les usines de Charlottenbourg une combinaison arsenico-hydrargyrique : *l'atoxylate de mercure,* et propose encore à Lassar de traiter la syphilis par l'arsacétine.

Pendant ce temps (1906), Uhlenuth, Gross et Bickel démontrent que l'atoxyl prévient et guérit la septicémie, engendrée chez les poules, par le spirille de Marchoux et Salimbeni.

Peu après, M. Salmon (mars avril 1907) emploie ce médicament avec succès dans le traitement de la syphilis, et ses recherches ont été confirmées par Lassar (mai 1907), Uhlenuth, Hoffmann et Roscher et par M. Hallopeau (juin 1907).

En même temps (15 juin 1907), Levaditi et Mac-Intosh étudient l'action de l'atoxyl sur les spirilles des poules, *in vitro* et *in vivo*, et montrent que ce composé n'est pas spirillocide, mais agit par l'intermédiaire de l'organisme dont il exagère les moyens de défense.

Ils précisent la notion de coefficient de l'espèce, en ce sens qu'un mélange de spirilles et d'atoxyl, inoffensif pour le calfat, provoque la même maladie à la souris témoin.

En 1907, 1908, 1909, Ehrlich a abandonné ses expériences personnelles sur les animaux syphilitiques, en considération des travaux analogues entrepris par son ami A. Neisser, à Java, sur des singes

syphilisés. Rappelons, pour leur rendre hommage, que c'est grâce aux travaux de MM. Roux et Metchnikoff, que l'inoculation aux singes supérieurs est aujourd'hui une méthode pratique de laboratoire. Nous savons aussi, que MM. Thibierge et P. Ravaut ont montré qu'en clinique l'inoculation de la vérole aux singes inférieurs est d'une réalisation aisée si l'on se conforme à la technique qu'ils ont indiquée.

Uhlenuth, Hoffmann et Weidanz démontrent, en 1907, l'action préventive exercée par l'atoxyl, dans la syphilis expérimentale du lapin.

La même année, Ehrlich et Bertheim établissent la formule exacte de l'atoxyl, contradictoirement à celles déterminées par Béchamp, Muller et Fourneau; ils en font le *sel monosodique de l'acide para-amino-phényl-arsénique* et lui imposent une formule que nous retrouverons ultérieurement. En juillet 1908, Levaditi et Yamanouchi démontrent la transformation de l'atoxyl par le foie, en une substance trypanolytique qu'ils dénomment *trypanotoxyl*, et qu'ils assimilent à une toxalbumine arséniée.

En 1909 MM. Balzer, Hallopeau et Mouneyrat font connaître un composé arsenical organique du nom d'*hectine* ainsi que de son dérivé mercuriel l'*hectargyre* et affirment la possibilité du traitement abortif de la syphilis humaine par ces produits.

La même année, Levaditi confirme l'existence du *trypanotoxyl*, toxique, non seulement pour les trypanosomes, mais encore pour les spermatozoïdes

du cobaye et du lapin par fixation d'arsenic et de même pour les éléments cellulaires de l'organisme qui lui ont donné naissance.

Enfin 1910 nous apporte le " 606 " du professeur Ehrlich, découvert avec la collaboration de ses élèves Bertheim et Hata.

Le " 606 " est le *dichlorhydrate de dioxydiamido-arsénobenzol*, la base de ce sel étant le 592 ; le nombre de ces chiffres correspond à toute une série énorme de composés arsenicaux organiques obtenus synthétiquement et dont les principaux à titre de mémoire sont : *l'arsacétine*, *l'arsénophénylglycine*, *l'arsénophénol*, le *tétrachloro* et *tétrabromo-arsénophénol*, l'*acide dichloro-phénolarsinique*, l'*iodarséno-amidophénol*, l'*acide arsénoxyphénylurique*, l'*acétamino-arsénophénol*, l'*oxyde amidophénolarsinique*, l'*acide amidophénolarsinique*.

Ces corps ont été essayés au point de vue thérapeutique par le Dr Hata dans les spirilloses expérimentales, à la fondation Georges Speyer de Francfort ; leurs avantages et inconvénients réciproques ont été éprouvés par lui dans la fièvre récurrente, la spirillose des poules, la syphilis du lapin.

D'autre part, Iversen (Saint-Pétersbourg), Bitter et Dreyer (au Caire) ont expérimenté l'action du " 606 " sur la fièvre récurrente de l'homme et même H. S. Nichols de New-York a constaté la guérison du *frambœsia* expérimental (*spirochœta pertenuis*)

chez le lapin. C'est donc consécutivement à des recherches dont les conclusions furent très encourageantes, que MM. Ehrlich et Hata, en 1910, ont tenté le traitement de la syphilis humaine par le " 606 ".

Influence de la théorie des chimiocepteurs d'Ehrlich sur la genèse du " 606 "

Au cours de ses nombreux travaux sur les maladies à protozoaires, le professeur Ehrlich, s'inspirant du vieil adage chimique : *corpora non agunt nisi fixata* arriva à penser « que ces parasites ne peuvent être détruits que par des corps présentant envers eux certaines affinités; par des substances qu'ils sont capables de fixer ».

Parmi ces substances, les unes appartiennent au groupe des arsenicaux, d'autres à certaines couleurs de la série azotée et enfin les dernières dérivent du triphénylméthane.

Le fait qu'une race donnée de trypanosomes, rendus résistants à l'action d'un corps de ces groupes, pouvait encore se laisser influencer par ceux des groupes voisins, lui fit admettre dans le protoplasma des trypanosomes la présence de groupements chimiques spécifiques : de chimiocepteurs. Ceux-ci seraient tels : qu'une fois saturés, une fois leur affinité satisfaite, il est impossible d'agir sur le trypanosome, même avec des doses croissantes, sans porter atteinte à l'orga-

nisme qu'ils parasitent. De là une conclusion tendant à reconnaître aux substances actives, d'une part, une action parasitotrope ; d'autre part, une influence organotrope.

Le parasite, d'après Ehrlich, du fait de sa résistance, ne perdrait pas son chef cepteur, mais verrait diminuer, seulement, sa disponibilité, en vertu d'une combinaison chimique antérieure.

Enfin il existait des cas où la quantité du produit à expérimenter nécessaire à la destruction du parasite était notablement supérieure à ce que nous désignons volontiers : la capacité organo-réceptive. C'était d'après Ehrlich le cas de l'*atoxyl* qui, en raison des susceptibilités individuelles, possède une action organotrope et pour plus de précision, une action neurotrope aussi grande, si ce n'est plus, que sa vertu parasitotrope. C'était *a fortiori* le cas de l'acide arsénieux.

Il en arriva donc à rechercher en partant de l'atoxyl un moyen de « combiner les homologues et les dérivés les plus divers de ce produit, expérimenter la valeur de chacun et, prenant pour base les résultats ainsi obtenus, essayer d'obtenir des corps possédant des qualités thérapeutiques de plus en plus parfaites ».

La distinction d'une action parasitotrope et d'une action organotrope, élégante dans sa conception ne nous semble pas basée sur des faits précis pouvant la légitimer. Certes, il serait à souhaiter que les phénomènes intimes de la biochimie puissent un

jour être solutionnés et prévus, au moyen de schémas, comme la chimie organique bénéficie, depuis longtemps, de la matérialisation et du développement de ses formules suivant des figures de géométrie ; mais l'analogie, dès aujourd'hui, ne peut encore être établie.

Aux idées d'Ehrlich sur ce sujet, s'opposent les merveilleuses expériences de Levaditi et Mac Intosh, poursuivies ensuite en collaboration de Yamanouchi, sur les transformations de l'atoxyl dans l'organisme.

A la faveur d'investigations d'une rigueur scientifique irréprochable, Levaditi et ses collaborateurs sont arrivés aux conclusions suivantes :

— Une dose d'atoxyl qui agit efficacement *in vivo*, ne parait pas exercer une action spirillicide très accentuée *in vitro*.

— Au point d'introduction, du mélange de virus et d'atoxyl, les spirilles subissent des altérations régressives et sont gênés dans leur développement.

— Malgré cette destruction locale, un certain nombre des parasites restent vivants et pénètrent dans la circulation générale.

— L'atoxyl ne se fixe pas sur les spirilles ; il n'agit que par l'intermédiaire de l'organisme. En effet, si après un contact de deux heures entre X gouttes de sang, riche en spirilles et L gouttes d'atoxyl, on isole les spirilles après lavage et qu'on les inocule à l'animal celui-ci s'infecte aussi aisément que les témoins.

Dans ce cas particulier, nous ne voyons pas d'action parasitotrope, *in vitro*.

— Faisant ensuite une trituration de foie dans l'atoxyl, Levaditi et Yamanouchi ont vu que le liquide filtré exerçait une action destructrice *in vitro* sur le trypanosome. Ils ont donné à la combinaison *d'atoxyl* et *d'extrait de foie* le nom de *trypanotoxyl*.

Mais voulant se mettre à l'abri d'une argumentation mettant en valeur l'action possible sur les trypanosomes, des lipoïdes solubles, des sels et pigments biliaires, du glycogène, du glucose et des ferments hépatiques thermolabiles, ils ont procédé, d'une part, à une élimination de ces corps par les procédés chimiques de laboratoire et d'autre part, ils ont montré la valeur nulle sur les trypanosomes de la combinaison de l'atoxyl avec ces différents corps pris séparément.

Expérimentant ensuite le *trypanotoxyl* sur des traces résistantes de trypanosome, ils ont vu que ce corps n'agissait que lentement sur eux.

Pour ces *raisons*, Levaditi conclut que, *sous l'influence du pouvoir réducteur des organes, ces composés arsenicaux à structure complexe atoxyl et acétylarsanil se transforment en un produit de réduction, lequel, s'unit à la matière protéique de l'organisme pour constituer une toxalbumine arséniée ; cette toxalbumine renferme un noyau protéique propre à l'organisme réuni à l'As et jouit des propriétés suivantes.*

En solution salée, le trypanotoxil est toxique, non seulement pour les trypanosomes, mais aussi pour les

éléments cellulaires de l'organisme qui fournit le noyau protéique ; elle immobilise presque instantanément le spermatozoïde du cobaye, du lapin par fixation d'arsenic.

Le trypanotoxyl est actif in vitro, à l'égard des typanosomes normaux et inactif envers les atoxylorésistants ; enfin, après action sur *la cellule hépatique il devient inactif en raison de sa fixation.*

De plus, après chauffage de la solution de trypanotoxyl, la matière protéique précipite et abandonne au liquide son arsenic, lequel est incapable de se fixer sur les trypanosomes.

En ce qui concerne l'atoxyl et l'acétylarsanil il y a d'abord organotropisme suivi d'élaboration d'une *toxalbumine arséniée*. Celle-ci seulement possède une action parasitotrope,

Mais Levaditi a complété avec des composés subtils ses recherches biochimiques et est arrivé à des résultats identiques.

Nous pensons donc pouvoir tirer de ces faits une idée générale directrice, qui, si à elle seule est incapable d'argumenter la théorie des chimiocepteurs ou d'infirmer l'hypothèse des actions parasitotrope et organotrope distinctes, mais peut apporter tout au moins une contribution heureuse et un éclaircissement à celle d'Ehrlich.

Quoiqu'il en soit des théories, le professeur de Francfort a cru pouvoir dégager d'une façon absolue, que de tous les composés arsenicaux ceux qui renferment le métalloïde à l'état de molécule *triva-*

lente sont doués de propriétés *spiril locides* très énergiques mais sont en même temps très toxiques pour l'organisme. Au contraire, les corps qui contiennent l'arsenic à l'état de molécule *pentavalente* sont peu toxiques pour l'organisme tout en ayant une action parasiticide variable.

De ses études sur la disposition des groupements chimiques constitutifs de certains trypanocides, (trypanrot, trypanblau de Mesnil) et de la valeur thérapeutique de ces corps, il acquit que leurs propriétés respectives étaient fonction de la topographie des radicaux constituants.

Il aurait vu, que dans l'arsenobenzol, le radical arsenic en haut augmente la toxicité, tandis que le radical benzol, en bas, la diminue.

Il vit, que « la substitution en ortho des groupes méthylés et nitrés, dégradait l'action de l'acide anil arsénique en produisant un effet dysthérapeutique, tandis que les halogénés produisaient un effet euthérapeutique ». Mais ces dérivés halogénés furent abandonnés, lorsqu'il constata « que l'introduction de radicaux amidés en ponction ortho, par rapport au groupe oxhydrile, représentait un optimum au point de vue thérapeutique.

Et c'est ainsi que de proche en proche, il arriva au *dioxydiamido-arsénobenzol* lequel porte dans la nomenclature des arsenicaux organiques d'Ehrlich le numéro " 592 ".

Les difficultés de manipulation et de conservation de ce composé lui on fait préférer son sel chlo-

rhydrique ou dichlorhydrate de dioxydiamido-arsénobenzol = " 606 " dont les différentes purifications ont abouti à des types de séries différentes (Hy. Id. Op.,) correspondant aux désignations (Hyperidéal, Idéal, Optimal).

A l'heure actuelle le " 606 " est vulgarisé sous le nom de « Salvarsan » que la terminologie scientifique a, d'ailleurs, adopté pour plus de simplicité.

Propriétés physiques et chimiques

Le " 606 " se présente sous l'aspect d'une poudre de coloration jaunâtre rappelant celle du *dermatol ;* au toucher elle est impalpable, mais au bout de quelques instants donne une sensation analogue à celle de la poudre de colophane ; elle colle au doigt ; douée de la propriété des poudres fumantes, elle est irritante pour la muqueuse nasale et au goût, elle offre une saveur légèrement acide et fortement astringente, pendant que l'on ressent une impression sulfureuse assez marquée ; celle-ci fait place ensuite et pendant quelques temps à une saveur métallique.

Abandonné à l'air, le Salvarsan ne tarde pas à se prendre en grumeaux, en raison de sa grande avidité pour la vapeur d'eau et se fonce en couleur par oxydation au contact de l'air ; d'où la nécessité d'isoler le produit dans des ampoules desséchées et dans lesquelles on a fait le vide après introduction d'un gaz inerte (Az).

Quoi qu'on en ait dit, le "606" est soluble dans l'eau à la température ordinaire ; mais la raison des divergences à ce sujet, provient de sa propriété hydrophile ; en effet, si l'on projette d'un seul coup dans de l'eau distillée le contenu d'une ampoule, ce corps se prend en une masse de consistance spongieuse dont la périphérie s'imprègne de liquide tandis qu'à la coupe, le centre n'est pas imbibé ; mais si l'on a soin de dissséminer progressivement la quantité à dissoudre dans l'eau, il se forme au début une pluie neigeuse de petits grumeaux, qui ne tardent pas à se dissoudre en dix à quinze minutes par agitation.

Cependant, pour la commodité de la manipulation, il est préférable de chauffer le liquide ; la solution s'opère très vite entre 70 et 80 degrés, sans inconvénient pour la stabilité du produit. A cette température, 1 centimètre cube d'eau distillée dissout 0 gr. 10 de " 606 ".

En présence d'alcool absolu, le salvarsan ne se dissout pas ; il se produit une fine émulsion de la poudre, pendant que la majeure partie se rassemble au fond du tube.

L'alcool méthylique dissout le " 606 " très rapidement par agitation, dans des proportions analogues à celles de l'eau à 80 degrés.

Insoluble dans l'éther et dans l'alcool-acétone le " 606 " au contraire est soluble dans la glycérine par broiement à l'agitateur et très soluble dans un mélange à parties égales de glycérine et d'eau.

Il est insoluble dans les graisses, paraffine, huile

de vaseline, huile d'olives, d'amandes, d'œillettes.

En raison de sa facile oxydation la poudre mise en contact de l'eau oxygénée offre une réaction qui lui est caractéristique à notre avis ; la dissolution est très rapide ; si l'on examine attentivement ce qui se passe, on constate en regardant un des grumeaux formés, qu'entre la surface de ceux-ci et le liquide dissolvant il se fait une dissolution, que manifeste l'apparition de stries colorées en brun, stries qui se détachent et gagnent le fond du tube. Par agitation, il se fait, après dissolution totale, une coloration homogène rappelant la coloration du porto blanc, coloration légèrement acajou qui au bout de quelques instants se fonce rapidement, devient jaune rouge, puis rouge sanguine au bout d'une heure ou deux ; en quelques jours, il se forme un fin précipité marron foncé, et le liquide redevient jaune safran. Ce précipité, de nature inconnue, se dissout dans l'eau en lui communiquant une coloration fortement ambrée.

Soluble dans la soude, le " 606 " se décompose pour donner un sel sodique alcalin d'arsénobenzol.

Traité par le réactif de Bougault :

Hypophosphite de soude.....	20 grs.
Eau distillée.....	20
Acide chlorhydrique (D = 1,17).....	200

qui permet de déceler 1/50 — 1/200 de milligramme d'anhydride asénieux ; il donne lentement à froid un précipité jaune rougeâtre, puis marron et enfin marron foncé au bout de quelques heures (Chauffard et

Grigaut). La réaction est plus rapide si l'on ajoute au mélange I-II gouttes de solution décinormale d'iode ou que l'on chauffe au bain-marie pendant une demi-heure à une heure.

Traité par du protochlorure d'étain :

Grenaille d'étain.....	1 partie
Acide chlorhydrique (o = 1,17).	2 —

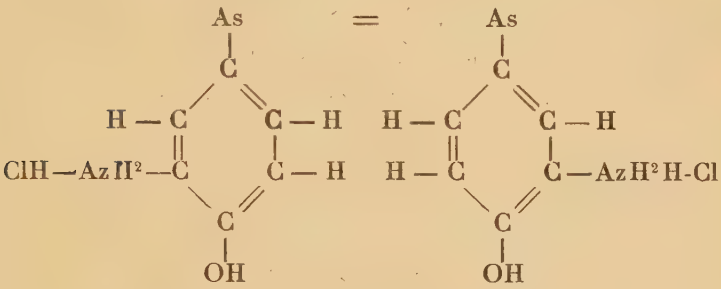
il se forme avec la solution de " 606 " un précipité marron apparaissant très lentement et devenant marron foncé au bout de plusieurs heures (Chauffard et Grigaut).

Nous avons vu le " 606 " présenter vis-à-vis de la teinture d'iode une action décolorante énergique et telle que XX gouttes d'une solution de 606 dans l'eau à raison de 10 centigrammes par 5 centimètres cubes d'eau décolorent LXXX gouttes d'une solution alcoolique saturée d'iode sans donner de précipité. Cette propriété peut être utilisée à enlever la teinture d'iode dont on badigeonne les régions où se font les injections du " 606 ". En effet, il est des épidermes sensibles qui supportent mal les applications de la teinture d'iode du nouveau codex (solution au 1/10), surtout lorsque celle-ci n'est plus fraîche par formation d'acide iodhydrique.

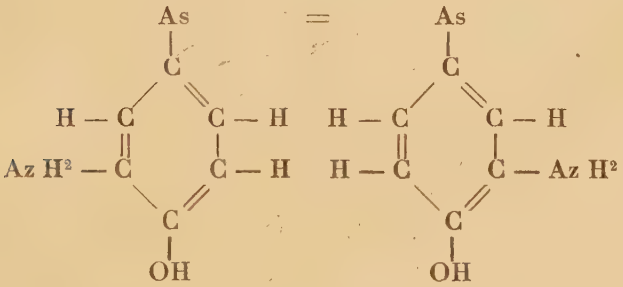
COMPOSITION CHIMIQUE ET MODE DE PRÉPARATION DE L'ARSÉNOBENZOL

L'A. B. est exactement le sel chlorhydrique du dioxydiamido-arsénobenzol (592) autrement dit, le

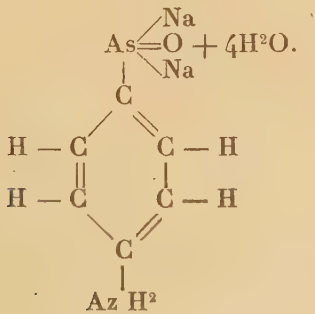
dichlorhydrate de dioxydiamidoarsénobenzol et correspond à la formule :



La base du sel ou dioxyd'amidoarsénobenzol (592) étant :

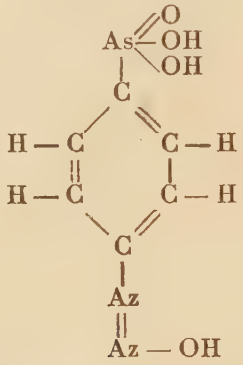


Pour obtenir le « 606 », on peut partir de l'atoxyl :

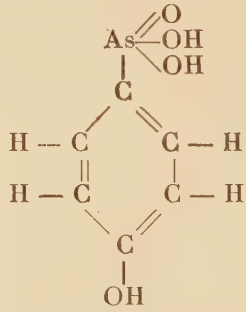


ou *sel disodique de l'acide para-amidophénylarsé-*

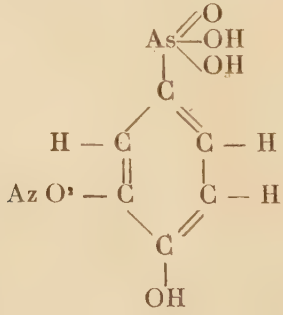
nique qui, traité par l'acide nitreux Azo^2H, donne : *l'acide para-diazophénylarsinique :*



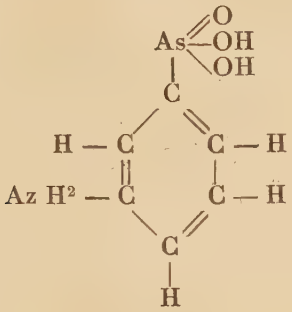
Cet *acide paradiazophénylarsiniqne* se transforme sous l'action de la chaleur en *acide paraoxyphénylarsinique*.



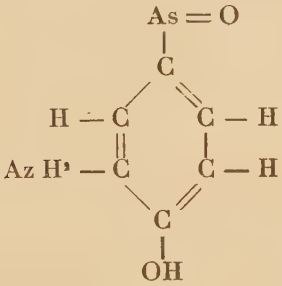
lequel, traité par l'acide nitrique, donne l'*acide métanitroparaoxyphénylarsinique*.



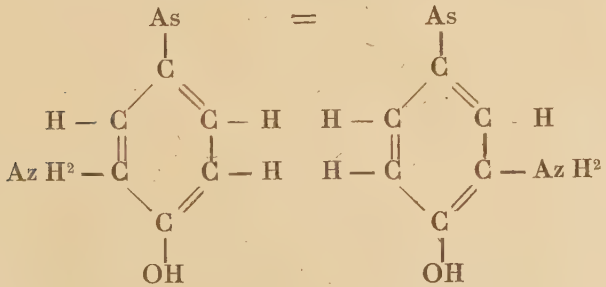
De réduction en réduction on passe par les termes suivants :



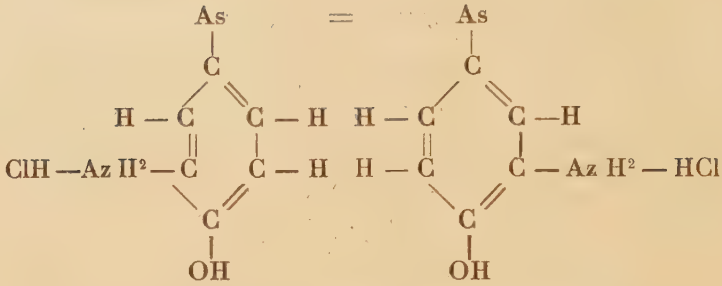
ou acide *métamidoparaoxyphénylarsinique :*



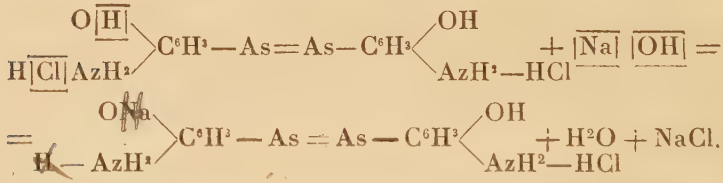
Oxyde métamidoparaoxyphénylarsinique, enfin :



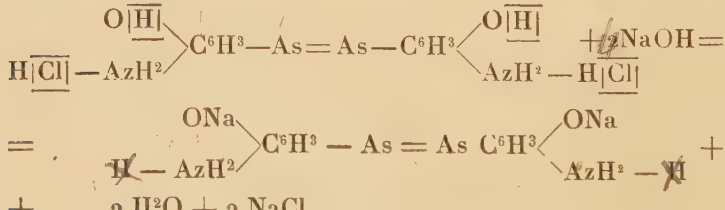
ou *dioxydiamidoarsenobenzol* (592) qui, traité par l'acide chlorhydrique, donne du chlorhydrate de dioxydiamidoarsénobenzol ou « 606 » :



Ce sel en dissolution quelconque rougit le papier de tournesol bleu et décolore la phénolphtaléine rouge, avec grande intensité. Il est donc acide ; d'autre part, une solution aqueuse de "606" précipite l'albumine en grumeaux épais comme tous les acides. Sous l'influence d'une solution de soude, le dichlorhydrate se transforme en monochlorhydrate :



Si au lieu d'une molécule de soude on en ajoute deux il se produit un sel disodique d'arsénobenzol suivant la formule :



Ces considérations sont importantes à noter, car nous verrons que c'est à l'état de sel neutre précipité

ou en solution de sel disodique d'arsénobenzol que l'on a injecté de préférence le 606.

De plus, il faut retenir qu'à neutralisation par la soude, de la solution acide il se forme un précipité soluble dans un excès d'acide ou un excès de base ; si bien que pour transformer en sel alcalin, il suffit d'ajouter au mélange un nombre de gouttes de soude égal à celui qui est nécessaire pour la neutralisation (Alt.). En ce cas, le précipité de sel disodique se dissout.

Si par erreur de manœuvre on a dépassé le point de neutralisation exacte, ce que l'on constate macroscopiquement par un début de dissolution du précipité et que l'on veuille revenir à la neutralisation, il suffit d'ajouter une solution d'acide chlorhydrique dilué, goutte à goutte, pour voir réapparaître le précipité ; on peut *ad libitum* au lieu d'acide chlorhydrique employer un acide organique tel l'acide acétique.

Mais en règle générale, quelle que soit la réaction désirée, il est nécessaire de l'atteindre au premier essai.

En effet, si l'on veut obtenir le précipité neutre, il vaut mieux s'y arrêter d'emblée, plutôt que de revenir par un acide, de l'alcalinité dépassée, vers la neutralité. La raison en est donnée par une constatation que nous avons faite avec M. P. Ravaut ; c'est que le précipité initial est tellement fin, qu'il est impalpable tandis que le précipité de retour est grumeleux, analogue au lait caillé et nécessite lors de l'injection, l'emploi d'aiguilles de gros calibre ; et

il n'est pas démontré que malgré leur diamètre celles-ci ne se bouchent pas.

Toxicité. — Il est assez difficile d'établir le degré de toxicité du " 606 " ; en effet, une solution aqueuse de ce corps injectée dans le *muscle* ou sous la *peau* détermine une coagulation massive des tissus, au contact desquels elle se trouve. Consécutivement, à cette coagulation, il se produit une désagrégation de la matière albuminoïde avec nécrose des tissus qui lui ont donné naisssance. Que résulte-t-il de cette nécrose des matières protéiques ? très probablement la formation d'une série de déchets azotés dont la toxicité n'est plus à démontrer.

En admettant que l'arsénobenzol ne soit pas modifié, ce que ne semblent pas prouver les expériences si rigoureuses de Levaditi, son entrée en circulation dans l'organisme est progressive et lente sans que le taux des solutions puisse avoir une influence caractéristique.

Injectée dans les *veines*, les solutions aqueuses acides de l'A. B. ont un effet que nous ont précisé les expériences faites par nous sur le lapin. Une injection dans la veine marginale de l'oreille d'une solution aqueuse de 606 (sérum physiologique : 10 cmc. ; " 606 " : 20 cgr.), dont nous donnions 1 centimètre cube, c'est-à-dire une quantité correspondant à 2 centigrammes de " 606 " pour un lapin de 2 kilogrammes, se traduit par les phénomènes suivants :

Au moment de la poussée de l'injection, l'animal présente une réaction de défense excessive, qu'il ne

présente pas d'ailleurs avec les solutions alcalines.

L'injection à peine terminée, l'animal déposé sur la table, accuse de la paralysie du train antérieur, qui lui fait balayer avec son museau, la surface sur laquelle il repose.

Immédiatement, ou tout au moins après quatre ou cinq secondes, il est pris de mouvements convulsifs très violents ; il se débat, fait des bonds comme si ses deux pattes de devant étaient attachées l'une à l'autre, et ceci pendant une dizaine de secondes ; enfin, après une dernière secousse tétanique, il retombe sur le côté, le corps allongé, en proie à des mouvements saccadés de la mâchoire, enfin du trismus très intense avec grincement des dents et mort. Toute la scène se déroule en moins de temps (une demi-minute), qu'il ne faut pour l'écrire. Tous les lapins que nous avons injectés par ce procédé ont réagi suivant le mode invariable que nous venons de décrire.

L'autopsie de nos animaux ne nous a rien révélé qui nous permît d'étayer une étiologie. Une fois seulement, nous avons constaté une abondante hémorragie méningée; mais dans chaque cas le cœur était arrêté en systole du côté gauche et vide de sang, tandis que le cœur droit était flasque en diastole et rempli de caillots.

Héring a fait des expériences analogues sur le lapin et le chien, avec des solutions contenant 5 milligrammes de 606 par centimètre cube, c'est-à-dire à 1/200, alors que les nôtres étaient à 2/100.

Les injections faites dans la jugulaire, amenaient la mort des animaux en une à deux minutes. Et il conclut qu'une dose de 0 gr. 004 0 gr. 005 de 606 tue le lapin; que par déduction pour un homme de 70 kilogrammes une dose de 0 gr. 28 0 gr. 35 serait aussi mortelle. D'autre part, 0 gr. 01 0 gr. 02 sont funestes au chien; par déduction nouvelle un homme de 70 kilogrammes ne pourrait pas supporter plus de 0 gr. 70 1 gr. 40 de " 606 ". En faisant une juste moyenne de ces données, la dose optima serait de 0 gr. 682 pour un homme de 70 kilogrammes.

Animaux	Dose létale d'une solution acide à 1/2 0/0 par kilogs	Dose létale pour 1 homme de 70 kilos	Rapport	Moyenne
Lapin...	0,004 — 0,005	0,28 — 0,35	0,315	0,682
Chien...	0,01 — 0,02	0,7 — 1,4	1,05	

Héring ne dit pas si l'autopsie de ses animaux a été faite;

Quoiqu'il en soit, comme nous connaissons la coagulation des matières albuminoïdes par les solutions acides de "606" il est infiniment probable que la mort des animaux, quel que soit le titre des solutions, doit être attribuée à la dissémination de grumeaux embolisants dont l'un dans un de nos cas a déterminé une hémorragie méningée.

Comme on aurait pu arguer que pour obtenir notre dissolution dans le sérum, nous avions chauffé le liquide et que peut-être nous avions modifié la nature du produit, nous avons repris nos expériences

en dissolvant l'arsénobenzol dans l'alcool méthylique, méthode de Duhot, en portant notre solution aqueuse consécutive au même titre que précédemment.

La symptomatologie des accidents accompagnant la mort des lapins s'est reproduite aussi fidèlement que précédemment.

Enfin, pour nous mettre à l'abri de toute critique incriminant l'alcool adjoint, nous avons injecté à nouveau d'autres lapins en nous servant uniquement d'une dilution d'alcool méthylique dans l'eau en respectant les mêmes proportions et nos animaux sont encore vivants.

Non content de ces résultats, nous avons introduit dans la circulation veineuse d'un certain nombre de lapins des doses de " 606 " égales à celles que nous avions employées antérieurement, mais en solution *alcaline ;* un seul d'entre eux, au bout de dix-huit jours, a présenté quelques phénomènes paralytiques pendant quelques heures et est mort en notre absence, sans avoir, au dire de notre garçon de laboratoire, présenté de phénomènes objectifs nouveaux.

Nous pouvons donc conclure avec Héring que des doses *acides* de " 606 " variant de 0.005 à 0.01 par kilogramme de lapin le tuent en deux minutes à trente secondes ; comme, d'autre part, une quantité de 0.01 par kilogramme en solution alcaline n'est pas immédiatement mortelle, nous pouvons dire qu'à cette dose maxima l'arsénobenzol, par lui-même, n'est pas toxique pour le lapin, mais que la solution

acide seule agit en tant qu'acide, sans tenir compte de la nature arsenicale du produit.

Les solutions acides intra-veineuses nous semblent donc jugées. Quant à l'injection en émulsion neutre, il est difficile d'apprécier la valeur de sa toxicité en raison de la formation de kystes auxquels elle donne lieu dans les muscles ou sous la peau, kystes mettant en liberté lente et progressive l'arsénobenzol plus ou moins modifié. Cependant, Hata a pu faire tolérer à la poule saine des doses de 0,25 par kilogramme en injection intra-musculaire; mais il remarque très justement qu' « il se forme une sorte de coagulum qui retient longtemps le produit injecté ». On peut le retrouver grâce à « un réactif composé de paradiméthylamido-benzaldéhyde, de sublimé et d'acide chlorhydrique qui donne avec l'arsénophénylhlycine une coloration verte intense ; on peut retrouver l'arsénoplénylglycine dans le dépôt intra-musculaire *cinquante jours* après l'injection ».

Enfin, la solution alcaline injectée dans les veines a été expérimentée par Hata, lui-même, sur un certain nombre de lapins ; il a pu ainsi donner à ces animaux dans les essais de guérison de leur syphilis expérimentale, des doses d'arsénobenzol variant de 0,002 à 0,04 par kilogramme d'animal sans avoir vu survenir d'intoxication.

Lors de ses essais thérapeutiques de la spirillose des poules il a pu injecter dans leurs veines des quantités de 0,02 à 0,03 par kilogramme. Nous

sommes, par ces chiffres, loin des doses très faibles que Héring à utilisées en solution acide (0.004 par kgr.) et auxquelles il accorde une valeur limite. C'est à notre avis une preuve de plus que dans nos expériences et dans celles de Héring la toxicité devait être mise uniquement sur le compte de l'acidité. Ces données nous montrent bien que la notion de la réaction du milieu n'est pas à dédaigner suivant le mode d'introduction du " 606 ". Enfin, nous rappellerons que sur l'homme le professeur Ehrlich a préconisé son produit à des doses d'abord très faibles de 0,30-0,40 centigrammes, doses que les expérimentateurs n'ont pas tardé à augmenter rapidement, au point qu'il en est qui vont jusqu'à 1 gr. 10 en une seule fois lorsque les sujets sont vigoureux (Duhot, Frænekl et Grouven).

Posologie. — La quantité de " 606 " à administrer est variable avec les auteurs. A l'heure actuelle, Ehrlich conseille des doses de 0,50 chez l'adulte sain et chez les enfants 0,03-0,05. Autre part, il est plus précis : 0,40-0,50 pour la femme, 0,50-0,60 pour l'homme. Alt ne veut pas dépasser 0,50.

Alors que Wechselmann diminue ces doses 0,30-0,40 (femmes), 0,40-0,50 (hommes), Frœnkel et Grouven atteignent 1.20, tandis que Duhot retient comme chiffres 0,014 par kilogramme pour des individus sains et 0,01 pour les tarés; au total 1,10 et 1 gr. pour des sujets de poids moyen (70-80 kgr.); mais ce dernier auteur ne donne pas plus de 0,80 à la femme. Weintraub de son côté injecte le " 606 "

à raison de 0,70-0,80 sans distinction de poids du sujet ni de sexe. M. Milian fait en un mois quatre piqûres (une par semaine) de 0,80 — 1 de " 606 " sans voir survenir d'accidents, le " 606 " à son avis n'étant pas toxique; mais dans une de ses communications, il avoue préférer des doses successives de 0,30-0,40 plutôt que 0,60 en une seule fois, si bien que l'on est peu fixé sur la dose optima à employer.

Kromayer fait tous les deux à trois jours une injection intra-veineuse de 0,20 de Salvarsan jusqu'à concurrence de 7 à 8 injections.

De même, M. Balzer injecte dans les muscles 0,10-0,20 de " 606 " par semaine, comme Scarenzio fit avec le calomel. Wechselmann chez les enfants, donne 0,015 à 0,02 et répète au bout de huit jours.

M. Ravaut selon l'état du malade et l'âge de la syphilis injecte de 0,60 à 1 gr. 50 en plusieurs séances rapprochées. M. Émery adopte à peu près ces proportions 0,008-0,01 par kilogramme ainsi que M. Leredde.

M. Louis Martin préfère tâter l'organisme; il fait une injection de 0,40 chez la femme, 0,50 chez l'homme, puis au bout de cinq jours une nouvelle injection; mais afin de ne pas aboutir à l'arséno-résistance il augmente les doses: 0,50-0,60 (femmes) 0,60-0,70 (hommes).

Après ces trois piqûres, il laisse le malade au repos; en cas de récidive, nouvelles injections dans les mêmes délais: 0,50-0,60 et même 0,70 (femmes)

0,60-0,70 (hommes). M. Milian s'est rallié à ce *modus operandi*. C'est, à notre avis, à cette méthode d'injections intra-veineuses que dans l'avenir on devra accorder la préférence, plutôt qu'à celle consistant en une injection intra-veineuse de 0,40-0,50-0,60 suivie huit jours après d'une injection intra-musculaire — comme provision, encapsulée — de 0,50-0,70.

En effet, la méthode des doses successives et progressives ne porte pas atteinte au résultat thérapeutique désiré ; d'autre part, il offre l'avantage qu'à la moindre alerte, à la moindre menace d'intolérance, on peut arrêter la médication.

L'étude ultérieure de l'élimination du " 606 " nous permettra de le comprendre.

LES TECHNIQUES DE PRÉPARATION

Le long exposé que nous allons faire des multiples techniques nous est dicté plus par un esprit d'impartialité et pour l'utilité de la critique que par le désir de faire œuvre didactique inutile et fastidieuse ou étalage savant de recherches bibliographiques. C'est, en effet, en discutant les commodités ou les avantages de chacune de celles qui ont été proposées que nous nous arrêterons à la plus simple, à la moins dangereuse et à la plus parfaite.

Lorsqu'on fit, en Allemagne, les premières applications de " 606 " à l'homme on avait, en raison de

son insolubilité primitive dans l'eau, procédé déjà, à sa dissolution dans l'alcool méthylique ; mais on craignait d'utiliser une telle solution, même étendue d'eau, à cause de son action coagulante des matières albuminoïdes ; on résolut donc de la neutraliser par addition de soude.

De cette idée jaillirent une grande quantité de procédés d'injection intra-musculaire. Enfin on supprima l'alcool méthylique pour le remplacer par la soude. (Notons qu'il ne s'agit pas à proprement parler dans ce cas de dissolution mais de transformation du Salvarsan en un composé alcalin soluble dans l'eau vecteur de la soude). L'excès de soude employé était, ensuite, traité par un acide pour obtenir à neutralité un précipité en émulsion.

Plus tard vinrent les injections alcalines solubles, pour injections intra-veineuses et en dernier lieu parurent les procédés d'incorporation dans la glycérine ou les matières grasses pour injections intra-musculaires; mais pendant ce temps, certains auteurs avaient vaincu le préjugé des injections intra-musculaires acides (Dunot) ou intra-veineuses (Frœnkel et Grouven.)

Nous nous contenterons donc de rappeler les techniques avec leurs détails, en les classant suivant la réaction des solutions (acides, neutres, alcalins) ; comme subdivision à chaque classe nous prendrons comme guide l'agent dissolvant (alcool méthylique, soude, eau à 80 degrés, glycérine, matières grasses) ; enfin le mode d'obtention de la réaction, servira à

ranger certains groupes (neutralisation ou alcalinisation directe et juste du premier coup par opposition à excès de neutralisation ou d'alcalinité avec retour à l'état cherché par un acide).

Enfin si besoin est, nous établirons des sous-groupes ou des dérivés de techniques en nous basant sur le réactif colorant utilisé pour le contrôle de la réaction et sur le mode d'introduction du " 606 " dans l'organisme.

1° LE " 606 " EN RÉACTION ACIDE

Solubilisation dans l'alcool méthylique (Duhot) :

1° Dans un mortier, mettre 1 centimètre cube d'alcool méthylique pur ;

2° Verser le " 606 " et broyer ;

3° A dissolution complète ajouter 6-8 centimètres cubes de sérum artificiel ;

4° Aspirer avec une seringue de Record et injecter après avoir adapté une aiguille de platine de 2 1/2 à 3 centimètres. Injection *intra-musculaire* lente de 3 à 4 centimètres cubes dans chaque fosse iliaque externe.

On peut faire, d'après Duhot, des injections intraveineuses de cette solution acide à la dose de 50 centigrammes ; *elles sont bien supportées !*

A nous en tenir uniquement à cette technique évidemment très simple, nous ne nous exposerions pas. La grande acidité du " 606 " sous cet état, produit

en effet, des douleurs intolérables ; et nous le comprenons si l'on pense aux phénomènes de coagulation qui se passent *in vivo* comme nous l'avons constaté *in vitro*.

M. Duhot n'a-t-il pas rapporté un cas de névrite de sciatique après injection acide malgré que celle-ci ait été pratiquée en un point éloigné de la zone d'émergence du nerf. Hoffmann cite un cas de pneumonie embolique et pleurésie consécutive à une *thrombose du muscle fessier* ; Géronne lui-même a vu un malade qui après avoir reçu une injection acide intra-musculaire a présenté de la pleurésie sèche.

Enfin Ehrlich interprétant un cas de cet auteur a envisagé la mort du sujet comme résultant d'un shock douloureux.

Quant aux injections intra-veineuse acides Frœnkel et Grouven qui l'ont expérimentée une fois ont eu à déplorer une mort comme nous l'avons noté chez nos lapins. Quoiqu'Ehrlich explique cette mort par une hypéresthésie individuelle nous croyons avec Notthaft de Munich, confiant en nos expériences propres et dans les résultats obtenus par Héring, que c'est le degré d'acidité de la solution qui a été cause de malheur. D'ailleurs, Hata lui-même, qui n'a pas voulu employer cette solution acide intra-veineuse dit en parlant de l'injection intra-musculaire qu'on ne peut « dans les essais thérapeutiques l'employer sous cette forme », car elle se résorbe difficilement dans l'organisme.

Hoffmann rapporte un cas de troubles cardiaques

graves, à la suite d'injection soluble acide et Duhot lui-même eut un de ses malades atteint de congestion pulmonaire (pour rester optimiste) avec crachats hémoptoïques.

M. Émery a modifié la technique de M. Duhot ; il se sert d'une éprouvette contenant des perles de verre et dans laquelle il dissout le " 606 " avec 1 centimètre cube d'alcool méthylique et du sérum physiologique légèrement chaud. Malgré ces trois adjuvants de dissolution il agite son éprouvette bouchée à l'émeri, pour faciliter la solubilisation.

Enfin, il verse le tout dans un verre gradué stérile, rince les billes et l'éprouvette, aspire et injecte, cette technique est plus longue que celle de Duhot et ne présenterait pas *a priori* d'avantage, car elle ne peut même pas prétendre à l'asepsie.

Mais nous verrons que M. Émery a aussi à lui une technique de préparation alcaline et une autre pour émulsion neutre.

Solubilisation dans la glycérine. — Tœge, de Fribourg, dissout le " 606 " dans un mélange de glycérine et d'eau (glycérine, II gouttes par 0 gr. 10 de " 606 "; eau) ; Marinesco emploie une méthode analogue ; Bronislaw Kozlowski ajoute au " 606 " 2 grammes d'alcool absolu (mais l'alcool absolu ne dissout pas le " 606 "), ajoute 5-6 grammes de glycérine et étend de 20-30 grammes d'eau. Comme il reconnaît que cette injection est très douloureuse et détermine des nécroses musculaires il alcalinise avec

VIII à X gouttes de soude à 1 o/o, finalement il obtient une solution faiblement alcaline.

Émulsions grasses. — Richard Volk broie finement le " 606 " dans un mortier et ajoute de la paraffine liquide comme Kromayer ou de l'huile d'olive (5-8 cmc.), tandis que Kromayer prescrit autant de centimètres cubes de paraffine liquide que de fois o gr. 10 de " 606 ".

Rosenthal, après avoir employé les solutions alcalines, l'émulsion neutre et la suspension dans la paraffine, se sert maintenant d'une émulsion dans du vasénol anhydre.

Werther de Dresden émulsionne dans l'huile d'amandes douces. Chrzelitzer de Posen emploie un mélange de paraffine et d'huile d'olive. Gennerich de Kiel utilise parfois la formule suivante pour injections intra-musculaires :

Salvarsan	6 gr.
Huile de ricin camphrée à 5 o/o	14 gr.
Lanoline anhydre camphrée à 5 o/o	4 gr.

distribue en ampoules, qu'il fait préparer par le pharmacien.

M. Queyrat, après avoir pulvérisé le " 606 " au pilon, ajoute 4 centimètres cubes d'un mélange ainsi composé :

Huile de ricin fraîche et exprimée à froid.	75 cmc.
Alcool absolu	25 cmc.

et injecte dans la fesse avec une seringue de Record modifiée.

Enfin Lévy-Bing et Lafay ont d'abord délayé au mortier le " 606 " dans 2 centimètres cubes du mélange suivant :

Graisse de laine anhydre stérilisée.....	1 gr.
Huile de vaseline officinale stérile.....	9 gr.

mais ils ont modifié leur excipient de la façon suivante : l'huile de vaseline a été remplacée par :

Huile végétale lavée et stérile ou par huile d'œillette froissage

pour éviter le rancissement.

Sous le nom de « Joha », Carl Schindler a fait préparer par le Dr Kade de Berlin une émulsion de " 606 " à 40 % dans un mélange à parties égales d'iodipine et de lanoline anhydre pure et stérilisée.

Cette émulsion solide à la température ordinaire est enfermée dans des ampoules et peut se conserver plus d'une semaine. Il faut liquéfier à chaud mais à moins de 80 degrés avant de faire l'injection.

Ces techniques ont leurs partisans et leurs détracteurs ; nous ne voulons pas les juger au fur et à mesure, nous réservant, dans un paragraphe d'ensemble, de discuter le choix de la préparation.

2° LE " 606 " EN RÉACTION NEUTRE

Ce sont, de toutes, celles qui ont, les premières, vu le jour et pour ce motif ont prêté libre cours à l'imagination de tous les auteurs.

Solubilisation dans l'alcool méthylique (*Procédé de Michaëlis*) :

1° Délayer le " 606 " dans un peu d'alcool méthylique ou *éthylique* (d'après Émery) ;

2° Ajouter 20 centimètres cubes d'eau distillée très chaude, en agitant sans cesse ;

3° Quand la dissolution est complète, ajouter 1 centimètre cube de soude normale (40/1.000) par décigramme de poudre traitée ;

4° Afin de contrôler la réaction, introduire dans le récipient II-III gouttes de phénolphtaléine à 1/200 (le liquide devient rouge parce que alcalin).

Lors des premières applications, la technique s'arrêtait à ce stade, mais les trop vives douleurs occasionnées par cette injection ont indiqué sa neutralisation par les temps suivants ;

5° Neutraliser avec une solution normale d'acide acétique jusqu'à obtention d'un léger halo rosé au-dessus du mélange. Pour L. Camous, Michaëlis se servirait, au lieu d'acide acétique, d'une solution normale d'acide muriatique (HCl).

D'autre part, il y aurait lieu de quintupler le volume du liquide avec de l'eau distillée, de façon à ce que le mélange soit isotonique.

Procédé de Wechselmann et Lange :

1° Dissoudre de 606 dans de l'alcool méthylique ou du glycol.

2° Ajouter 10 centimètres cubes d'eau distillée stérile.

3° Neutraliser avec 1-2 centimètres cubes de soude déci-normale.

4° Porter le volume à 25 centimètres cubes avec de l'eau distillée. L'injection étant très douloureuse pendant de longs jours à cause de son alcalinité, Wechselmann a poussé un peu plus loin la neutralité, tout en restant légèrement alcalin ; en résumé, il injectait le " 606 " à l'état de légère émulsion de monochlorydrate d'arséno-benzol. Nous verrons plus tard que ces auteurs ont d'eux-mêmes abandonné cette technique pour une émulsion franchement neutre, obtenue par d'autres moyens.

Ils commencèrent par supprimer l'alcool méthylique qui, pour eux, était cause de la douleur et dissolvaient dans l'eau ; la douleur de la solution légèrement alcaline étant encore trop forte, ils faisaient une injection préalable profonde de 0 gr. 02 de novocaïne. Lesser aussi, pendant quelque temps, employa cette méthode, mais l'abandonna pour une autre plus favorable.

Procédé de Frankel et Grouven :

Ces auteurs ont dissout le 606 dans l'alcool méthylique qu'ils ont neutralisé avec 1-2 centimètres cubes de lessive de soude et ont porté le volume à 10 centimètres cubes avec de l'eau distillée.

Procédé de Citron et Mulzer :

1° Dans une seringue de 150 centimètres cubes introduire le " 606 " et humecter avec quelques gouttes d'alcool.

2° Verser de l'eau distillée jusqu'au trait 5.

3° Introduire le piston et agiter.

4° Enlever le piston et ajouter tout, en agitant constamment XL gouttes de carbonate de calcium à 10 o/o, dans du sérum artificiel.

L'émulsion est neutre et prête à être injectée.

Procédé de Isaac :

1° Dans un cylindre de verre sec, verser le " 606 " et l'écraser afin de l'amincir le plus possible.

2° Ajouter quelques gouttes d'alcool méthylique et agiter.

3° Pour dissoudre complètement le " 606 ", verser 5-10 centimètres cubes d'eau chaude stérilisée.

4° Introduire un indicateur colorant (1-2 gouttes de phénolphtaléine).

5° Neutraliser par la soude au 1/0 jusqu'à émulsion jaune nette.

6° Ajouter encore de la soude, tant que n'apparaît pas une coloration café au lait ou rose. (La réaction est alors faiblement alcaline).

7° Quelques gouttes d'acide acétique donnent à nouveau une couleur rosée.

8° Compléter le volume à 25-30 centimètres cubes.

Pour éviter les douleurs, Isaac recommande d'ajouter au mélange de la *cocaïne*, de l'*eusémine*, de l'*alypine* ou de la *morphine ;* mais, malgré ces anesthétiques, les malades se plaignent parfois de douleurs atroces plus ou moins durables.

D'autre part, nous ne voyons pas la nécessité des temps 6 et 7, puisqu'à ce dernier, on revient à la phase 5.

Procédé de Pasini du laboratoire de Bertarelli. (Milan) :

1° Dans un mortier, dissoudre le 606 dans quelques gouttes d'acool méthylique ;

2° Ajouter de la soude normale en solution alcoolique jusqu'à parfaite limpidité ;

3° Neutraliser par l'acide acétique.

4° Faire un mélange homogène en incorporant le mélange dans le composé suivant :

Graisse de laine anhydre
Huile de vaseline } ââ

Cette masse se prend vite à l'air. Distribuer dans des ampoules stériles préparées et graduées.

Les ampoules sont ainsi agencées que l'émulsion grasse neutre est comprise entre deux bouchons de paraffine. Pour l'usage, ramollir à la chaleur le contenu des ampoules, rejeter au dehors le premier bouchon de paraffine et injecter jusqu'au deuxième bouchon. Chaque ampoule est titrée de telle sorte que o gr. 05 de la masse renferme o gr. 25 de " 606 ".

La préparation se conserverait longtemps et sans modification si l'on a soin de tenir les ampoules à l'abri de la lumière.

Dissolution dans la soude

Les nombreuses variantes du procédé par dissolution dans la sonde sont issues d'une technique due à

Blaschko ; aussi, dans ce paragraphe, sera-ce de cette méthode que nous nous occuperons particulièrement.

Procédé de Blaschko :

1° Dans une cupule de porcelaine, mettre le " 606 " ;

2° Ajouter une quantité de soude à 15 o/o, nécessaire à la neutralisation, en même temps qu'à la dissolution. (Nous avons dit plus haut qu'il n'y a pas dissolution mais transformation).

La quantité de soude exprimée en grammes, centimètres cubes et en gouttes est donnée par le tableau suivant en rapport avec la dose de SALVARSAN employée.

Salvarsan	Grammes	Centim.³	Gouttes
0,05	0,045	0,038	1
0,1	0,090	0,076	1-2
0,2	0,18	0,152	3-4
0,25	0,225	0,19	4
0,3	0,27	0,228	4-5
0,4	0,36	0,304	6-7
0,5	0,45	0,38	8
0,6	0,51	0,456	9-10
0,7	0,63	0,532	11-12
0,75	0,675	0,57	12
0,8	0,72	0,608	12-13
0,9	0,81	0,684	14-15
1	0,9	0,76	16

3° Triturer continuellement tout le temps de la manipulation.

4° Ajouter cinq à dix centimètres cubes d'eau stérilisée.

5° Eprouver au tournesol ou introduire I à II gouttes de phénolphtalénie (BIZARD et LESAGE) ;

6° Suivant la réaction, ajouter : I goutte de lessive de soude à 15 o/o ou I goutte d'HCl.

L'injection est prête.

L. Camous a publié un tableau qui lui aurait été donné par Blaschko lui-même :

" 606 "	Soude normale à 40 1/000
—	—
	c.c.
0,1	0,42
0,4	1,70
0,45	1,90
0,50	2,10
0,60	2,50
1,00	4,20

M. Emery interprète la technique de Blaschko de la façon suivante :

Blaschko emploie une solution de soude caustique à 20 o/o de densité 1.225 dont il ajoute 0 gr. 09 par décigramme de poudre traitée et allonge le volume avec quatre à six centimètres cubes d'eau bouillie très chaude.

Procédé d'Herxheimer :

1° Diluer le " 606 " dans 1/3 de centimètre cube de soude à 20 o/o.

2° Ajouter 10 centimètres cubes d'eau.

3° Neutraliser par l'acide acétique à 2 o/o:

Wechselmann et Lange dissolvent le " 606 " dans 1 à 2 centimètres cubes de lessive de soude du commerce. La solution étant alcaline, ils ajoutent de l'acide acétique à 1/100 jusqu'à obtention d'un fin dépôt jaunâtre ; après avoir étendu avec 1 à 2 cen-

timètres cubes, d'eau distillée, ils neutralisent par la soude 1/10 ou par de l'acide acétique au 10/10.

Procédé d'Emery:

1° Avec une burette de Mohr graduée en 1/20 de centimètre cube, verser de la soude normale correspondant au poids de poudre après avoir consulté la table suivante :

Dose de 606 traitée	Poids théorique de NaOH nécessaire	Volume de solut. de soude à 40/100
—	—	—
		c.c.
0,30	0,0547	1,40 — 28 divisions
0,40	0,0729	1,85 — 37 »
0,45	0,0820	2,10 — 42 »
0,50	0,0911	2,35 — 47 »
0,60	0,1093	2,80 — 56 »
0,80	0,1458	3,70 — 74 »
1,00	0,1822	4,65 — 93 »

Malgré ce soin méticuleux à établir, au dixième de milligramme, la quantité de soude nécessaire à la neutralisation de même qu'à la dissolution de " 606 " il faut :

2° Neutraliser par l'acide chlorhydrique au 1/20 en éprouvant à la phénolphtalénie par le procédé à la touche.

A notre avis, ces tableaux encombrants, ces ustensiles de précision, ou bien sont inutiles si la la neutralisation ultérieure est indispensable, ou bien d'adjonction d'acide est superflue.

Le *procédé de Bizard et Lesage* observe un principe analogue : (Dissolution dans la soude *en excès ;*

neutralisation à l'acide acétique avec, comme contrôle, la phenolphtalénie), sans se préoccuper des quantités de base nécessaires à la neutralisation.

Procédé de Frœnkel-Heiden :

Dissolution du salvarsan par de la soude à 20 o/o (0.070 par 0,10) et neutralisation par l'acide acétique faible.

Procédé de Wechselmann

1° Dans un mortier aseptisé, triturer le " 606 " sur lequel on a jeté 1 à 2 centimètres cubes de soude à 40/1.000 ;

2° Etendre d'eau ;

3° Neutraliser soit par la soude, soit par l'acide acétique ;

4° Centrifuger ou filtrer et sécher dans le vide (Bizard et Lesage) ;

5° Recueillir et suspendre : soit dans du sérum, soit dans de l'huile (Bizard et Lesage).

Ce procédé de centrifugation nullement simplifié par le filtrage et séchage dans le vide, n'est pas susceptible d'être vulgarisé dans la pratique courante :

Procédé de M. A. Léri :

1° Au 606, versé dans un verre gradué, ajouter 1/10 de centimètre cube de soude à 40/1.000 par 0,10 de poudre ou bien autant de fois deux gouttes qu'il y a de fois 0,10 de 606.

2° Triturer avec un agitateur pendant quinze, vingt minutes ;

3° Neutraliser par de l'acide chlorhydrique ou par

l'acide acétique (Une goutte, une goutte 1/2 par 0 gr. 10 de " 606 ").

Comme on le voit, toutes ces techniques de neutralisation, basées sur le principe de la préparation de Blaschko et de Wechselmann, sont plus ou moins, l'objet de la préférence de leurs auteurs, sans qu'aucun ait apporté une amélioration digne d'intérêt pratique.

Solubilisation dans l'eau à 80 degrés. Procédé de M. P. Ravaut :

Tout au contraire des autres, cette méthode n'emploie ni l'alcool métylique, ni la dissolution dans un excès de soude avec retour à la neutralité ; de plus, elle présente l'avantage d'être simple, rapide, et avantage appréciable, se fait tout entière à l'abri de l'air.

Nous verrons, en effet, que certaines complications et quelques accidents ont pu être mis avec raison sur le compte de l'intromission, toujours possible, surtout dans un laboratoire, des bactéries de l'air ou de champignons pathogènes.

1° Dans un flacon d'Erlenmeyer contenant 20 centimètres cubes de sérum physiologique, on verse *progressivement* la poudre de Salvarsan tout en agitant le flacon. Il ne faut pas jeter d'un seul coup le " 606 " car celui-ci étant très hydrophile se prendrait en une masse spongieuse très lentement soluble.

2° Chauffer jusqu'à une température de 70-80 degrés tout en agitant de temps en temps le flacon. La dis-

solution des fins grumeaux est obtenue en quelques minutes.

3° Ajoutez goutte à goutte la lessive de soude ainsi composée.

Lessive de soude du commerce } ââ
Eau distillée puis stérilisée }

4° Dès que le précipité primordial, d'abord soluble, commence à devenir stable, éprouver à la touche la réaction au milieu, vis-à-vis du papier à la phénolphtalénie.

5° S'arrêter de verser la soude dès que le papier indicateur garde une légère teinte rosée, à peine visible.

6° Aspirer avec une seringue en verre munie d'une aiguille à ponction lombaire et injecter.

Avec cette méthode, on ne perd pas de temps à dépasser la neutralité et y revenir par adjonction d'un acide ; et à tout considérer, malgré que certains auteurs n'y ajoutent pas de méfiance, on n'introduit pas avec le Salvarsan des produits de substitution tout au moins inutiles.

LE "606" A L'ÉTAT DE SEL ALCALIN SOLUBLE (*Réaction alcaline*)

De même que Blaschko a été l'instigateur de l'injection intra-musculaire ou sous-cutanée en émulsion neutre, de même Alt, au début, s'est porté le propagateur des préparations alcalines.

Cependant la constance de la douleur consécutive, non seulement immédiatement, mais longtemps après l'injection intra-musculaire, a fait préférer par la majorité des auteurs, l'injection intra-veineuse alcaline isotonique, qui n'est nullement douloureuse lorsqu'elle est faite avec soin.

Aussi, en quelques mots seulement et pour mémoire nous indiquerons le principe de la préparation alcaline intra-musculaire, réservant de plus longs développements à l'exposé de la préparation des intra-veineuses.

Injections intra-musculaires. — Alt dissout dans 10 centimètres cubes d'eau distillée le " 606 " mêlé de perles de verre et versé dans un cylindre de verre étroit, alcalinisé (1/2 cmc. de soude normale par 0 gr. 10 de substance) et étend d'eau jusqu'à 20 centimètres cubes de liquide. Enfin, il ajoute au mélange une ampoule d'*eusémine :*

Plus compliquée est la méthode de Michaëlis qui dissout le Salvarsan dans un mortier alcalinise *grosso-modo*, neutralise par l'acide acétique et alcanise légèrement avec la soude en prenant la phénolphtaléine avec un indicateur. Plus tard, il préfère solubiliser ! dans l'alcool éthylique.

Hata dissout le " 606 " dans l'alcool méthylique, alcalinise par la soude jusqu'à limpidité du liquide (alcalinisation par excès) ; il neutralise avec l'acide acétique puis il alcalinise avec une goutte de soude ; la limpidité du liquide lui suffit à apprécier la nature

de la réaction ; enfin, il étend d'eau jusqu'au volume désiré.

Schreiber et Hoppe, après dissolution dans l'alcool méthylique et adjonction de 10 centimètres cubes d'eau, versent 3 1/2 à 4 centimètres cubes de soude normale et portent le volume à 60 centimètres cubes.

Ehrlich a modifié cette technique de la façon suivante. Dissolution dans 3 centimètres cubes de glycol, verser 12 centimètres cubes d'eau distillée, 10 cmc. 3 de soude à 2/1000 et compléter jusqu'à 60 centimètres cubes avec l'eau distillée.

Herxheimer dilue 0 gr. 50 de " 606 " avec 1/3 de centimètre cube de soude à 20 0/0 dans un mortier ; il porte le volume du liquide à 10 centimètres cubes et injecte immédiatement pour éviter des grumeaux. Pourquoi ? « Éviter des grumeaux. » La solution étant très alcaline, l'opérateur n'a pas à craindre de précipitation.

Cependant, nous ferons remarquer que dans nos recherches sur la solubilisation du " 606 " nous avons constaté que l'eau de source bouillie et chaude (80 degrés) donne au contact du " 606 " dissout un abondant précipité de matière organique sous forme de flocons grumeleux *lents à paraître*.

Nous insistons sur ce fait pour mettre en garde contre l'usage de l'eau ordinaire stérilisée par ébullition et pour expliquer la recommandation d'Herxheimer.

Injections intra-veineuses. — E. Schreiber et J. Hoppe ont été les premiers à préconiser l'emploi

de l'injection alcaline intra-veineuse. Dans ce but, ils versent dans un tube gradué de 200 centimètres cubes la dose de " 606 " + 10-20 centimètres cubes d'eau distillée additionnés de 0 cmc. 3 d'alcool methylique.

Lorsque la solubilisation est parfaite, alcaliniser (1 cmc. de soude normale par 0 gr. 10 de salvarson).

Ajouter au sérum physiologique jusqu'à 180 centimètres cubes puis quelques gouttes de soude pour la parfaite limpidité et porter le volume à 200 centimètres cubes.

Ils ont eux-mêmes modifié cette technique par dissolution dans l'eau et alcalinisation (0 cmc. 7 de soude normale par 0 gr. 10 de substance) minima. M. Sicard triture dans un mortier le " 606 " additionné de 8 à 10 centimètres cubes de sérum. Une fois l'émulsion homogène obtenue, ajouter 250 centimètres cubes de sérum physiologique à 8/1000 dans lequel on verse ensuite VI-VIII gouttes de lessive de soude.

M. Salmon, au cours d'une démonstration faite à l'Institut Pasteur, nous a indiqué la technique suivante :

1° Dans une éprouvette, verser le " 606 " + 1 centimètre cube d'alcool méthylique ;

2° A dissolution, ajouter 5 ou 6 centimètres cubes de sérum physiologique ;

3° Neutraliser par la soude normale jusqu'à redissolution ;

4° Compléter le volume jusqu'à 20 centimètres cubes avec du sérum.

Alt solubilise le " 606 " dans de la soude normale (0 cmc. 7 par 0 gr. 10 de substance) et ajoute 200 centimètres cubes de sérum physiologique.

M. A. Léri s'inspirant de la pratique de Schreiber, Weintraub et Neisser dissout le " 606 " dans 10 centimètres cubes d'eau, porte le volume à 100 centimètres cubes avec du sérum physiologique, verse 2 grammes à 2 gr. 50 de lessive de soude à 8/1000 jusqu'à disparition de tout précipité et complète à 200 centimètres cubes avec du sérum.

Hahn, de Vienne, envoie à son pharmacien l'ordonnance suivante :

« Natr. chlor. purissim. 2,7 solv. in aq. distill. 300; adde Na OH 15 o/o gttes XXIII coq. do dimid. partem hujus solut. in vitr. eum epistom. vitr. coct. adde salvarsan 0,6 agita ad solut. adde alteram partem solutionis natr. chlorat. alkal. claude vitrum optime, abduc vitrum papyro nigro *expede statim!...* »

Technique de M. L. Martin :

1° Dans un verre à pied mettre " 606 " + quelques gouttes de lessive de soude du commerce ; on obtient une pâte homogène ;

2° Ajouter du sérum physiologique à raison de 3 centimètres cubes par 0 gr. 01 de 606 ;

3° Prélever 5 centimètres cubes de la solution alcaline ;

4° Dans la solution mère verser de l'acide acétique cristallisable jusqu'à apparition de grumeaux inso-

lubles (à ce moment le milieu entre en neutralité) ;

5° Alors ajouter les 5 centimètres cubes mis de côté pour alcaliniser ;

6° Filtrer sur bougie Chamberland ; à la rigueur dit M. L. Martin, on peut s'en dispenser.

Une entreprise assez heureuse destinée à simplifier des techniques a été faite par M. Billon.

La boîte dans laquelle est livré le produit contient un petit ballon où se trouve le " 606 " ; elle renferme de plus une ampoule d'alcool et une autre contenant 10 centimètres cubes de solution de soude dont le titre et la quantité sont calculés en vue d'une rigoureuse alcalinisation.

Il suffit de verser le contenu des 2 ampoules dans le petit ballon ; après agitation le liquide est limpide et prêt a être versé dans un ballon de 200 centimètres cubes préparé préalablement par l'opérateur.

Nous aurions accordé notre préférence à cette méthode s'il n'y était pas fait usage d'alcool ; aussi conseillons-nous plutôt *la méthode* de M. Ravaut qui rappelle presque en tous points sa technique d'injection intra-musculaire.

En effet :

1° On dissout le Salvarsan dans de l'eau distillée ou du sérum en se servant d'un flacon d'Erlenmeyer et en suivant la recommandation de ne pas verser la poudre d'un seul coup ;

Après chauffage et dissolution :

2° Ajouter la lessive de soude à la dose minima nécessaire pour obtenir la limpidité de la solution ;

3° Verser le contenu du flacon dans un ballon de 200 centimètres cubes de sérum physiologique tiède ou pour plus de précision comme l'indique M. Queyrat à une température de 48 degrés.

Partant de cette température et tout compte fait de la déperdition approximative de chaleur le liquide arriverait dans la veine à la température du corps.

M. Schober qui a vu employer la méthode de M. Ravaut à l'hôpital Saint-Louis s'est fait en Allemagne (*Deutsche med. Woch.*, 9 mars 1911) le défenseur de cette pratique.

Theodor Hausmann (de Tula, Russie) emploie une méthode identique mais spécifie d'employer une quantité de sérum égale à 75 centimètres cubes par 0 gr. 10, c'est-à-dire 450 centimètres cubes ! pour une dose de 0 gr. 60.

TAUX OPPORTUN DU SÉRUM PHYSIOLOGIQUE EN NaCl

— Tout dernièrement Marchalko a prétendu que les solutions de NaCl à 9/1.000 étaient hypertoniques ; des phénomènes morbides tels qu'élévation de température, vomissements, diarrhée, etc., en seraient la conséquence ; aussi, convaincu de l'influence de ce taux élevé, il a employé depuis des solutions à 6, à 4 o/oo sans que les malades aient accusé de phénomènes généraux alarmants.

Limité par le temps nous n'avons pu entreprendre

d'expérience sur l'homme pour élucider ce point ; mais nous pensons qu'il serait intéressant de le reprendre en essayant les différents sérums qui ont cours.

Cependant une réserve nous est dictée par ce fait qu'avec les autres modes d'introduction dans l'organisme du médicament d'Ehrlich pareils phénomènes s'observent, qui permettent d'attribuer les phénomènes de réaction sinon à ce produit lui-même ou à son véhicule mais à la susceptibilité propre du malade à l'égard du « 606 ».

Enfin pour compléter l'exposé du mode d'administration du salvarsan, disons que Blaschko a tenté de le donner *per rectum* et *per os* sans que les résultats l'aient encouragé dans cette voie.

CRITIQUE DES PRÉPARATIONS

Afin d'éviter les longueurs fastidieuses d'une argumentation de détai et pour ne pas faire de personnalités nous discuterons uniquement le principe chimique et la commodité manipulatoire des procédés en général en nous appuyant sur les avantages de leur application locale.

Alcool méthylique. — Et tout d'abord, il y a lieu de bannir des préparations d'emploi de l'alcool méthylique ; E. Felletar attribue à ce composé *à lui seul* une propriété toxique envers l'organisme ; l'intoxication se traduirait par des maux de tête,

vertiges, douleurs gastro-intestinales, nausées, vomissements, mydriase troubles oculaires et même la cécité ; en plus de la dyspnée qui accompagnerait ces phénomènes, on noterait des arthralgies, lumbagos, parésie des membres inférieurs, stupeur, délire, crampes, troubles urinaires, perte de connaissance, mort par paralysie du centre respiratoire.

Ehrlich reproche aussi à l'alcool méthylique les conséquences de son emploi dans un cas de Bohac et Sobotka, où ces auteurs ont observé l'arrêt dans l'élimination de l'urine qui fut albumineuse lorsqu'elle fut prélevée par cathétérisme.

Le malade eut, de plus, une abolition des réflexes patellaires et achilléens, de la constipation, du ténesme.

Von Grosz accorde à l'alcool méthylique une influence neurotropique toxique pour la vision et Blaschko le considère comme un poison de l'organisme.

Préparation à ciel ouvert. — Un des avantages que nous avons mis en lumière, quand nous avons exposé la technique de M. Ravaut avantage consistant à opérer la préparation à l'abri de l'air ou tout au moins, dans des conditions analogues à celles que l'on observe en bactériologie dans l'ensemensement de culture ou dans les repiquages de colonies microbiennes — nous permet de légitimer le juste abandon des techniques faites à ciel ouvert, (mortiers, éprouvettes, cylindres, flacons à large ouverture) et de préférer l'usage du flacon d'Erlenmeyer.

En effet, la disposition de son ouverture étroite peut le faire assimiler à un tube de culture. L'évasement de sa base permet en même temps que l'introduction d'une quantité assez grande de liquide par rapport à son volume, l'inclinaison possible du flacon — absolument comme un tube bactériologique — sans craindre d'en renverser le contenu.

La soude. — Que dirons-nous des procédés de dissolution dans la soude ? Que sa quantité excessive nécessite le retour à la neutralité ou à l'alcalinisation juste, par adjonction d'un acide ; que le précipité de neutralité est grumeleux quoi qu'en pense M. Pellier, d'où la nécessité d'employer des aiguilles plus fortes, dont la piqûre est plus difficile pour l'opérateur et plus douloureuse pour le malade.

Notre opinion sera la même à l'égard de certaines techniques qui n'employant pas la dissolution par la soude utilisent par exemple le glycol ou la glycérine, atteignent *grosso modo* une alcalinité franche et grossière pour revenir à la réaction cherchée par un acide. Et c'est pour ajouter le moins possible de produits étrangers au médicament, que nous préférons ne pas mettre de phénolphtaléine dans le mélange dont les changements de coloration sont d'ailleurs voilés par la couleur de la solution ou des précipités et que nous conseillons le procédé à la touche au papier à la phénolphtaléine (Ravaut) à l'azolithmine (Hippel) ou encore, suivant l'indication de M. Emejy, en déposant à part de temps en temps une goutte du liquide à éprouver sur une goutte de

solution alcoolique de phénolphtaléine à 1/200.

Choix du mode d'application. — Dans l'exposé précédant nous avons vu que suivant leurs préférences personnelles les auteurs avaient injecté le " 606 " sous la peau dans les muscles ou dans la circulation veineuse.

Nous savons que penser des solutions acides. Il nous reste donc à envisager l'usage que l'on peut faire des solutions alcalines et des émulsions neutres.

Il y a encore quelques semaines on établissait une corrélation entre les termes suivants..

Émulsions neutres $\left\{ \begin{matrix} \text{aqueuses} \\ \text{grasses} \end{matrix} \right.$ = Injection intra-musculaires.

car déjà la majorité des auteurs ont abandonné les injections sous-cutanées, trop susceptibles d'amener des nécroses de la peau avec sphacèles et porte ouverte à l'infection.

Solutions alcalines = Injections intra-veineuses

nous voulons parler des solutions alcalines étendues à 200-250 centimètres cubes de sérum physiologique ; en effet, les solutions alcalines de volume réduit ont été employées en injections intra-musculaires, mais se sont montrées tellement douloureuses d'une façon constante, sans que la susceptibilité ou la sensiblerie des patients puisse être incriminée, que les auteurs eux-mêmes qui en avaient conçu l'application les ont abandonnées malgré l'adjonction d'anesthésiques.

Mais déjà un courant d'idées plaidait en faveur de

l'injection intra-veineuse suivie quelque jours après d'une injection intra-musculaire à titre de provision enclavée (Ehrlich) lorsque certains auteurs, ayant eu à enregistrer des cas de nécrose à la suite d'injections intra-musculaires et effrayés par les lésions parfois énormes, ont abandonné cette voie pour n'employer que l'injection alcaline étendue, dans les veines.

Nous verrons au chapitre des complications le détail de cas de nécrose; mais nous ne croyons pas anticiper l'ordre que nous nous sommes proposé, en citant le cas inédit d'un malade de notre maître M. Ravaut.

« Injection d'une émulsion neutre suivant son procédé de préparation; sur les 20 centimètres cubes de mélange, 10 centimètres cubes sont injectés dans la fesse au lieu d'élection et 10 centimètres cubes dans les muscles sous-scapulaires.

Réaction très douloureuse à la fesse et nulle à la région scapulaire, En peu de temps, se développe une vaste tuméfaction dure et douloureuse de la région rétro-trochantérienne suivie de nécrose, d'élimination à l'extérieur avec perte énorme de substance au bout de quelques jours ».

Certes, il n'est pas possible d'incriminer un défaut de technique opératoire ni d'arguer de susceptibilité régionale différente. Si, en effet, il y a inégalité de vascularisation entre ces régions et que, de cette différence, il résulte la possibilité plus grande

de lésions veineuses ou artérielles, il ne s'ensuit pas que la région scapulaire soit à l'abri de cette complication, car la littérature de l'arsenobenzal à malheureusement déjà enregistré des nécroses sous-scapulaires.

Nous croyons que ces nécroses sont dues soit, au trajet en séton, lèsant une veine ou une artère de parcours imprévu et déterminant une hémorragie profonde, soit à l'étranglement d'un ou de plusieurs vaisseaux par les tissus de sclérose encapsulant à brève échéance la masse de substance introduite; étranglement, sorte de ligature pathologique, ayant pour conséquence une thrombose profonde inconnue.

Dans l'un et dans l'autre cas, il se produirait une anémie par défaut d'irrigation d'un territoire musculaire tributaire et fonte cellulaire.

A part la constriction des vaisseaux, une autre conséquence de l'enclavement du "606" est la désagrégation ultérieure de la poche arsenicale, soit par nécrose limitée de la capsule soit par résorption ou dissolution spontanée. A cette rupture fait suite une brusque et totale élimination intérieure du médicament plus ou moins modifié, oxydé ou réduit. Que, pour les besoins de la thérapeutique, coïncide à cette élaboration l'application d'une nouvelle injection intra-veineuse, par exemple, et nous assisterons à des symptômes d'intolérance parfois graves, qui pensons-nous, ont fait croire à des phénomènes d'anaphylaxie.

Et, que l'on ne dise pas que les nécroses, enkys

tement, abcès amicrobiens, soient l'apanage des émulsions aqueuses, car nous opposerons les observations de Martius (*Münch. med. Woch.* N° 51, 52. (1910) in Presse médic. 28 janvier 1911) avec les conclusions auxquelles leur étude l'a conduit.

« Dans tous les cas d'injection sous-cutanée ou intra-musculaire de " 606 " qu'elles que soient la solution, la forme, la dose, Martius a observé les nécroses étendues au lieu de l'injection. Tous les tissus arrivant au contact direct du médicament (tissus conjonctif, graisseux musculaire, vaisseaux et nerfs) sont touchés par la nécrose. La nécrose des parois vasculaires entraîne la formation de thromboses. Les parties tissulaires nécrosées peuvent devenir de véritables séquestres et dans ces séquestres, on peut déceler quantité d'arsenic encore plusieurs mois après » (cinquante jours Hata).

Chez une femme, morte six jours après une injection de 0 gr. 50 de " 606 " dans l'huile d'olive, on trouve à l'autopsie une nécrose macroscopique et microscopique au lieu de l'injection.

Meirowski rapporte aussi un cas d'embolie, après injection à la *paraffine* ; un cas de nécrose, autopsié quatorze jours après la mort du sujet (suspension faiblement *alcaline* intra-fessière).

Nécrose trouvée à l'autopsie d'un malade mort onze jours après émulsion *neutre*.

Une jeune fille de dix-sept ans, meurt dix-huit jours après une injection de " 606 ", en émulsion

dans la *paraffine* (procédé de Kromayer). Nécrose. Enfin, on trouve des nécroses dans d'autres cas.

Femme de cinquante-six ans, 0 gr. 60 de " 606 " sous-scapulaire, émulsion *aqueuse neutre*. Nécrose et mort.

Hérédo — syphilitique, succombe seize jours après, 0 gr. 03 de " 606 ", en *suspension neutre*, dans les *muscles du dos*.

Un homme de quarante-sept ans; 0 gr. 50 de " 606 " ; *émulsion aqueuse neutre*. Mort en quinze jours. A l'autopsie : abcès intra-fessier, nécrose, thrombose veineuse. Embolie pulmonaire.

« Ces nécroses qui se passent dans la profondeur des tissus, dans les fessiers, par exemple, sont plus graves que les nécroses cutanées : d'abord, en raison de la lésion des vaisseaux et des nerfs importants, ensuite, parce que le processus a lieu dans la profondeur, échappant, au début, plus ou moins à l'observation clinique. »

Hofmann cite un cas de pneumonie embolique avec pleurésie, après injection *acide intra-fessière* avec nécrose musculaire.

Géronne rapporte aussi une observation de pleurésie consécutive à *l'injection acide*.

La mort, après application identique dans un cas communiqué à Eherlich fut attribuée par cet auteur au shock causé par la grande douleur de l'injection !

Certes, il est des cas où l'enkystement est très temporaire et à peine perceptible ; dans ces cas, il faut penser que l'aiguille a épargné tout vaisseau ou

nerf ou que la diffusion lamellaire, interstitielle, frangeuse et non globuleuse du produit à travers des intervalles, a multiplié la surface d'absorption avant que la sclérose périphérique ait eu le temps de se produire d'une façon trop accusée.

On pourra donc employer à tous riques, l'injection intra-musculaire *neutre*, aqueuse ou grasse, préparée aseptiquement mais en ayant soin de pousser très lentement le liquide de façon à le laisser diffuser progressivement sans divulser la région choisie.

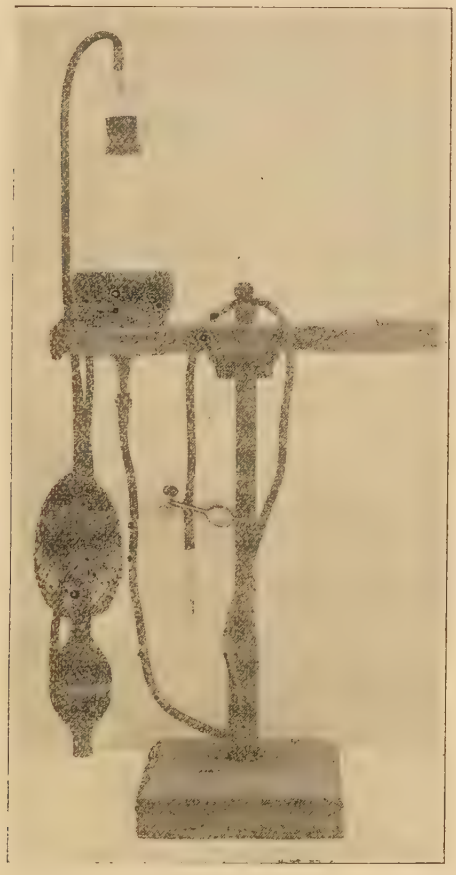
Quant à nous, nous n'y avons recours qu'à défaut d'acceptation du patient à l'égard de l'injection intra-veineuse, après lui avoir fait connaître l'innocuité de celle-ci par rapport aux risques de l'intra-musculaire.

L'injection intra-veineuse, au contraire, conduite prudemment et avec quelque habileté, n'est jamais douloureuse, tout autant que l'on ne laisse pas fuser le liquide dans le tissu cellulaire périveineux ; sa pratique, très simple dans la majorité des cas est sans danger pourvu que l'alcalinité ne soit pas exagérée et que l'on ait soin de pousser la solution très lentement après avoir pris connaissance des cas où cette thérapeutique est contre-indiquée.

Il est utile d'attirer l'attention du praticien sur l'alcalinité du liquide ; MM. Darier et Cottenot ont montré, à ce propos, qu'avec des solutions hyperalcalines ils ont obtenu des thromboses veineuses chez le lapin ; il y a destruction de l'endothélium veineux

et de plus les solutions de soude sont hémolysantes en proportion de leur teneur en alcali.

Avec les solutions, juste alcalines, l'endothélium



n'est que peu lésé ou ne l'est que d'une façon pratiquement négligeable.

Pour respecter l'isotonie de la solution il y a lieu d'étendre la masse à 200 centimètres cubes ; de cette

façon on atteint approximativement le taux d'alcalinité du sang (Beaunis 4/1000). L'addition d'une plus grande quantité de sérum physiologique serait inutile et même dangereuse pour des cœurs dont la dynamique ne pourrait se prêter à un surcroît d'énergie.

Il nous semble rationnel de décrire en quelques mots l'appareil — très simple d'ailleurs — à injections intra-veineuses qui nous a servi, à l'hôpital Saint-Louis, et dont M. Ravaut a imaginé le dispositif.

C'est celui qui nous a paru moins encombrant, moins coûteux, moins fragile et plus facile à manier.

La figure ci-contre, obligeamment prêtée par *la Presse médicale* a paru dans le numéro du 28 décembre 1910 de ce journal.

Description. — Il se compose d'un ballon de verre, présentant un embout à sa partie inférieure, et destiné à recevoir un caoutchouc au bout duquel s'adapte sur un tube de verre rodé, une aiguille à injection sous-cutanée ordinaire. Le ballon est obturé par un bouchon de caoutchouc traversé d'un tube fermé à la flamme auquel on peut adapter une soufflerie de thermo-cautère.

La soufflerie a l'avantage d'effectuer l'injection sans perte de temps et de permettre, grâce à elle, l'usage d'une fine aiguille. Sans soufflerie, il faudrait employer une grosse aiguille d'où dilacération ou occlusion ultérieure difficile de la veine.

Application. — En ce qui concerne à proprement parler l'application du " 606 " au point de

vue thérapeutique nous recommandons tout particulièrement la méthode de M. L. Martin, méthode de sagesse, de prudence, qui consiste à tâter l'organisme par trois injections intra-veineuses successives et progressives en quinze jours avec repos consécutif et reprise en cas de récidive. Mais il en est des formules, des techniques, des méthodes, des procédés comme de tout et tel, qui se trouvera bien de sa manière de faire, verra son voisin mécontent; aussi bien est-il juste de dire que la personnalité, l'habitude, l'expérience — pour ne pas dire l'entraînement — et l'à-propos vaincront les mille et une petites difficultés d'une façon d'agir, fût-elle scientifique ou non, pour peu que la sagesse et l'honnêteté inspirent celui qui en use.

Et c'est afin de limiter au minimum les chances d'insuccès et de déboires que nous avons apporté à l'exposé précédent un soin tout particulier; nous souhaitons de voir vulgariser une méthode que nous croyons simple, rapide et dénuée de danger, tout en restant élégante et facile.

Il était, pensons-nous, indispensable de s'arrêter à un mode définitif dont l'unité facilitera des résultats comparatifs ultérieurs. D'ailleurs, pour légitimer notre préférence basée sur l'observation clinique il ne nous paraît pas superflu de reproduire l'opinion de quelques auteurs en ce qui concerne le choix de la préparation.

Ehrlich ne conseille pas les injections sous-cutanées qui occasionnent des douleurs, des nécroses, des

abcès et des contaminations bactériennes. Pour lui, toutes les méthodes, excepté l'intra-veineuse, donnent des phénomènes locaux parfois très violents.

Kromayer, comme beaucoup d'autres, a observé que les injections intra-musculaires, aussi bien que les sous-cutanées sont cause de douleurs, d'infiltrats, de kystes, de nécroses locales. Suivant le conseil d'Ehrlich, il a employé l'injection intra-veineuse (technique de Schreiber) et n'a eu qu'à se louer des suites de la médication.

Bœhme se réserverait uniquement pour l'injection intra-veineuse si l'élimination arsenicale n'était pas trop rapide ; aussi suivant Alt, Iversen et Ehrlich il ajoute à cette injection, une intra-musculaire neutre quelques jours après la première.

Treupel et Levi, abandonnant les injections sous-cutanées et intra-musculaires, s'arrêtent à l'injection intra-veineuse répétée dont l'action prolongée est la meilleure.

J. Sellei, Kreibich, Rissom préconisent l'intra-veineuse *dont les dangers ne sont pas plus grands si l'appareil circulatoire est indemne que des injections d'eau physiologique.*

Après avoir préconisé l'usage des injections intra-musculaires neutres, M. Ravaut les a abandonnées à la suite d'accidents qu'il rapportera ultérieurement, pour n'user que des intra-veineuses.

Marschalko, après avoir employé la méthode d'Alt, y renonça à cause des douleurs qu'elle occasionnait. Usant plus tard de la suspension neutre (méthode de

Wechselmann) et reconnaissant qu'en plus de la douleur, des infiltrats, des nécroses, les résultats thérapeutiques ne sont pas très brillants et laissent place à la récidive, il s'est rallié à la méthode des injections intra-veineuses répétées non douloureuses et ne présentant aucun danger. L'exposé ultérieur des accidents et complications locales consécutifs aux injections sous-cutanées et intra-musculaires achèvera de nous édifier sur leurs dangers et suscitera la prévention impartiale contre leur emploi exclusif.

Il est bon, d'autre part, que l'on soit averti de l'éventualité de ces accidents afin que ceux que la nécessité empêchera d'employer l'injection intra-veineuse évaluent l'opportunité discutable d'y exposer leurs malades à leurs risques et périls.

Manuel opératoire de l'injection intra-veineuse. — Les indications générales du manuel opératoire se trouvent dans tout traité de petite chirurgie ; nous nous contenterons d'insister seulement sur quelques détails particuliers.

La recherche d'une veine sur des sujets maigres est aisée ; de même sur des gens vigoureux et musclés, leur saillie est énorme, surtout après contriction du membre. Pour ceux-là, la ponction veineuse est facile ; mais, sur d'autres, les veines sont où très petites ou profondément voilées par du tissu adipeux. Avec une certaine sensibilité digitale et un peu d'habitude on peut pourtant arriver à les repérer et y pénétrer du premier coup, sans difficulté et sans

fausse route. Mais à la vérité il en est qui déroutent toute adresse ; aussi certains auteurs (Notthaft) n'hésitent-ils pas à inciser la peau et le tissu graisseux sur un parcours de 5 à 6 millimètres et à piquer directement le vaisseau.

Il est classique de choisir la médiane céphalique au pli du coude, mais l'exclusivité n'est pas absolue; on peut aussi bien s'adresser à la veine qui se présente la plus propice,soit à l'avant-bras, soit au poignet.

La préparation du "606" ayant était faite. Appareil Ravaut et la solution poussée jusqu'à l'extrémité de l'embout inférieur du caoutchouc, après avoir fait sauter le bout effilé du tube de verre supérieur, nous recommandons de ponctionner la veine après asepsie locale avec l'aiguille de platine détachée de l'embout et vide de liquide. Sous l'influence de l'excès de pression intra-veineuse *quelques gouttes* ou parfois un filet de sang *uniforme* prouvent que l'on est bien dans la veine ; on adopte alors l'embout à l'aiguille et l'on relâche la constriction du membre, tout en levant l'obstacle à l'écoulement du liquide par pression sur la pince de Mour mise préalablement sur le trajet du caoutchouc. Sous l'impulsion de la soufflerie, le liquide baisse à vue d'œil.

Dès que le niveau disparaît à l'observation, replacer la pince de Mour et attendre quelques instants, avant d'enlever l'aiguille, que le cours du sang ait lavé la veine. Enfin tout en laissant l'aiguille en place, comprimer le membre ; de la sorte quelques

gouttes de sang s'écoulent par l'aiguille en le dépouillant du résidude l'injection ; enlever l'aiguille, masser légèrement du doigt, la région et pansement antiseptique.

Il est prudent, croyons-nous, de respecter ces détails, car l'insinuation dans l'épaisseur de la veine ou dans la peau d'une goutte de solution restée sur le biseau de l'aiguille, irrite plus ou moins le trajet de celle-ci et provoque des phénomènes de nécrose toujours microscopique et parfois de la thrombose ou de la sclérose veineuse généralement bénigne, souvent même de la nécrose cellulo-cutanée, lorsque des hésitations dans la ponction ont dilacéré le tissu sous-cutané préalablement.

RÉACTION DE L'ORGANISME CONSÉCUTIVE A L'INJECTION INTRA-VEINEUSE

Il n'y a *jamais* de douleur locale, ni immédiate, ni ultérieure, lorsque l'injection a été faite avec le soin que nous avons précisé.

Deux ou trois heures après l'injection, les malades ont une élévation thermique variable (38 degrés), 39 degrés, 39°5 et rarement 40 degrés. Ils ont de la céphalée, parfois intense, quelques nausées, de rares vomissements, un peu de diarrhée. Tous ces phénomènes sont précédés, accompagnés ou suivis de légers frissons, avec sudation plus ou moins abondante. Dans quelques cas, on peut noter des vertiges, bourdonnements d'oreilles, un peu de nystagmus, et

l'apparition d'érythèmes rubéolique, scarlatiniforme. (Zieler Goldbach), ortié, zostériforme ou herpétiforme.

La susceptibilité des sujets est tellement variable que certains malades n'accusent qu'un peu de courbature générale avec fièvre à 38 ou 38°5 et tout rentrant dans l'ordre, au bout de douze à vingt-quatre heures, reprennent leurs occupations quotidiennes. D'autres, au contraire, sont un peu plus abattus pendant vingt-quatre, quarante-huit heures; on en a vus entrer en syncope pendant quelques minutes ; mais, dans nombre de ces cas, l'examen des malades a permis d'incriminer une faiblesse normale du cœur que vient troubler passagèrement le volume du liquide injecté. En effet, on constate très souvent de la tachycardie, rarement de la diminution de ralentissement du rythme cardiaque.

Si l'on prend la pression du malade, on constate, le " 606 " étant vaso-dilatateur, une chute de la pression précédée d'une légère ascension passagère.

L'hypotension dure deux à trois jours et doit être attribuée à l'action de l'arsenic sur les muscles des parois vasculaires, ne dépassant pas une hauteur de 60 centimètres d'eau. La chute de pression n'est pas susceptible de troubler un organisme sain.

MM. Jean et Lucien Camus, ainsi que Héring ont déterminé ces notions, après expérience, sur le chien et le lapin, notions qui ont été contrôlées chez l'homme par Sieskind et Nicolaï.

Comme conséquence de cette vaso-dilatation on

a vu des femmes, indemnes de toute tare génitale, présenter une précession de leurs règles à la suite d'une injection intra-veineuse. (Verchère).

Loëb rapporte l'observation d'une femme enceinte, qui avorta après une intra-veineuse. Glück, enregistre deux cas contradictoires. Dans l'un, les mouvements du fœtus cessèrent ; dans l'autre, la grossesse continua à évoluer normalement.

Nous avons observé, à la clinique Beaudelocque, une femme, qui au quatrième mois de sa grossesse, reçoit une piqûre intra-veineuse de " 606 " (Gastou) consécutive à dix-sept injections de sel soluble de mercure intra-veineux ; elle mena sa grossesse à terme.

L'opinion généralement admise par tous les auteurs est que les troubles consécutifs à l'injection intra-veineuse relèvent pour une part de l'influence du volume injecté et pour une autre, de la dose d'arséno-benzol qui est incorporée. J. Sellei pense, comme M. Milian que, plus grande est la quantité de liquide, par rapport à la dose de " 606 " moins accusés sont les phénomènes de réaction.

Cependant il n'est pas recommandé de dépasser des quantités de 200 à 250 centimètres cubes, quoique certains auteurs aient été jusqu'à 350 centimètres cubes, à 500 centimètres cubes (Th. Hausmann).

La fièvre, pour Marchalko, ne serait pas due à l'action du " 606 ", car une injection de sérum physiologique détermine aussi une élévation analogue de la température ; Marchalko pense aussi que

le titre du sérum en NaCl ne serait pas sans influence ; car, expérimentant avec des sérums à 0.60, 0.40 o/o, il n'a pas observé les phénomènes d'hypotension avec tendance au collapsus comme avec les sérums à 0.90 o/o.

Incidents postérieurs a l'applciation des injections acides, alcalines ou neutres faites sous la peau ou dans les muscles.

Les considérations que nous avons abordées lors de la critique de ces méthodes font prévoir les dégâts qu'elles occasionnent.

Le plus souvent, après une injection, de réaction, quelconque, le malade se plaint d'une forte douleur, tantôt sourde, gravative, lancinante ; tantôt aiguë, donnant la sensation d'un *ruisseau brûlant* (M. Milian) ; d'autres fois, c'est *un poignard qui pénètre entre les deux épaules* ou *un poids énorme qui écrase le malade* comme si *la poitrine est serrée dans un étau* (M. Milian). Immédiate ou tardive, plus ou moins intense et durable, la douleur force le malade à garder le lit, soit pour chercher une position favorable à la respiration, soit parce que les irradiations douloureuses à la cuisse et à la jambe l'empêchent de s'asseoir ou de marcher.

En même temps que l'on observe des phénomènes généraux et gastro-intestinaux, comme avec les injections intra-veineuses, on peut constater, au lieu d'introduction du médicament, une tuméfaction dou-

loureuse avec empâtement, gonflement, œdème de la peau et érythème périphérique au point de l'injection.

A vrai dire, il est remarquable que, sur une série de patients traités à l'hôpital au moyen de préparation unique, certains se plaignent de douleurs immédiates atroces, nécessitant leur transport à la salle, tandis que d'autres accusent une sensation de tension désagréable, mais supportable ; pourtant la même solution a servi, faite le même jour par le même technicien et appliquée dans des régions identiques.

Fait assez curieux, la même injection sur le même sujet est douloureuse à l'épaule et non pas à la fesse ou inversement. A notre avis, en cas de douleur, l'injection a touché un filet nerveux ou un vaisseau, tandis que, par ailleurs, elle a épargné ces organes sensibles. Si la douleur est irrégulière, aussitôt après l'injection sous-cutanée ou intra-musculaire, elle est, au contraire, la règle les jours suivants.

En effet, au niveau de la région atteinte et dans l'emplacement de l'empâtement, la moindre pression fait courber le malade sous le poids de la douleur pendant de longs jours et même des mois. Même, après disparition et résorption de la tuméfaction, la place éprouvée reste sensible à la douleur provoquée.

Mais il est juste de reconnaître que, généralement, lorsqu'il n'y a pas eu complication et que les phénomènes observés ne sont restés que des incidents, l'intégrité fonctionnelle, altérée pendant une moyenne

d'une semaine, se recupère plus tôt que la sensibilité normale.

Malheureusement, les épiphénomènes ne se bornent pas seulement à ces faits d'une bénignité relative, mais ne sont parfois que le prélude de complications autrement sérieuses et redoutables. Nous nous empressons de dire que les complications, tout en étant des raretés, s'observent avec une fréquence malheureusement encore trop élevée.

Et l'on ne peut en rendre responsables les expérimentateurs qui, de bonne foi, ont éprouvé le " 606 ", n'ayant comme seules indications que les recommandations suivantes : « Ne pas employer la préparation : chez les enfants, les vieillards, les débilités, les cancéreux, les malades atteints de troubles cardio-vasculaires, de lésions pulmonaires, rénales, hépatiques, de troubles oculaires ou d'une affection para-syphilitique (tabes, paralysie générale). »

Une circulaire aussi vague dans sa généralité ne pouvait que laisser place à une interprétation confuse ou réduire l'expérimentation à sa trop simple expression.

La posologie était hésitante, aucune étude critique n'avait été faite des techniques et de leur valeur comparative. On ne savait rien de l'élimination. Comment agissait le " 606 " sur le foie, sur les reins, sur le cœur, sur le tube digestif, sur la grossesse et sur les organismes tarés par une affection cachectisante antérieure ou une dégénérescence des organes essentiels ?

Fascinés par la *therapia sterilisans magna*, dont les journaux politiques étalaient à grand fracas la valeur hypothétique, les praticiens, aveuglés, enhardis, par les assertions d'Ehrlich sur l'innocuité du médicament, outrepassèrent les limites raisonnables, montèrent d'un coup à des doses de 1 gramme, 1 gr. 10 et 1 gr. 20, injectant des solutions acides, alcalines, neutres, au hasard, dans les muscles, sous la peau, dans les veines, multipliant les doses, les appliquant aussi bien sur des gens vigoureux que sur des cardiaques, des brightiques, des hépatiques, des cancéreux, des cachectiques, des tarés de toute sorte.

Chacun, pour enrichir sa collection de chancres guéris en trois ou quatre jours, de syphilides cutanées aplanies en une semaine, de plaques muqueuses détergées en une ou deux nuits, se livra à une libéralité d'arsénobenzol, entassant, il est vrai, des succès merveilleux, voyant des gommes cutanées osseuses ou musculaires fondre en huit jours, mais aussi comptant les méfaits sans nombre que nous allons passer en revue.

Et c'est parce que le "606" avait guéri des spirilloses expérimentales, c'est parce quelques centaines d'avariés avaient été blanchis en peu de temps, que le professeur Ehrlich autorisa la vulgarisation de son médicament.

Assurément, l'humanité doit une reconnaissance bien grande au professeur de Francfort et àses collaborateurs, mais la science pure a droit de s'étonner

que l'on n'ait pas respecté sa méthode et son esprit qui font sa force, sa grandeur et sa beauté.

Donc, pour éviter le retour de ces déboires, nous nous faisons un devoir impérieux de les signaler avec leurs causes.

Complications. — A un diabétique, Reiss et Krzysztalowicz injectent dans les muscles fessiers 0 gr. 50 de " 606 ", préparé par suspension dans l'alcool éthylique, alcalinisation et adjonction de sérum physiologique.

Le soir même, le malade a 38°9 de température ; la région fessière est très douloureuse. Le jour suivant, pas de fièvre, mais un volumineux infiltrat ; le sucre disparaît des urines.

Deux jours après l'injection, l'état général du patient est satisfaisant, mais l'infiltrat devient plus grand, peu douloureux ; le malade, apathique la journée, délire la nuit ; la température monte à 38°5 ; il a des nausées, des vomissements ; la fièvre atteint 40°1 ; le sujet a une syncope, perd connaissance, puis après avoir retrouvé ses sens, est agité, en proie à des nausées violentes et des vomissements incoercibles. Une piqûre de morphine le calme ; on lui administre de l'huile de ricin, les vomissements continuent ; la température est toujours élevée ; nouveaux vomissements, perte de connaissance, maux de tête, nausées, prostration, délire. Le contenu stomacal ne contient pas trace d'arsenic ; l'urine est albumineuse et contient du sucre ; l'infiltrat local est vaste et douloureux ; enfin, quinze jours après seule-

ment, le malade quitte la clinique de Reiss, complètement rétabli.

Les auteurs de l'observation pensent à une « intoxication aiguë » par les produits de désagrégation résorbés, provenant des masses de détritus qui se trouvaient dans l'infiltrat.

Spiethoff enregistre un cas de mort par collapsus, pendant la nuit (injection intra-musculaire *alcaline*).

Un autre malade meurt à la suite d'injections intraveineuses de 0 gr. 45 de "606" en solution alcaline introduite sous un volume de 180 centimètres cubes.

L'autopsie montre un cœur hypoplasié et une dégénérescence de l'aorte. C'était probablement (Ehrlich) le résultat d'une solution *mono-acide !* le malade serait mort d'un shock.

Auton à Halle voit mourir un patient des suites d'une injection intra-veineuse concentrée ; le malade avait un foyer de ramollissement cérébral, une atrophie du muscle cardiaque avec dégénérescence graisseuse (Ehrlich).

Un autre cas mortel. L'autopsie faite par Fischer à Francfort montre une hypertrophie du cœur avec myocardite, insuffisance aortique et aortite syphilitique.

Une femme, voulant procréer des enfants sains se fait faire une injection de "606" (0,40 intra-veineux). Elle meurt le troisième jour après ; à l'autopsie on découvre une thrombose de la veine cubitale (lieu d'injection) et une embolie pulmonaire, myo-dégénérescence du cœur et aortite syphilitique.

A Leipzig un jeune homme traité au mois de septembre 1910 meurt d'ictère grave consécutif au mois de novembre suivant.

L'autopsie découvre une néphrite aiguë et de la congestion hépatique. Ehrlich admet dans ce cas l'intoxication par le Salvarsan et par les produits de désagrégation des muscles nécrosés.

Un dément de quarante ans ayant contracté la syphilis à onze ans et traité par le mercure réclame du " 606 " ; huit jours après il meurt. On trouve à l'autopsie une myocardite, de l'aortite syphilitique, de la néphrite et des lésions cérébrales de ramollissement. Le foie, les reins et le muscle cardiaque sont en dégénérescence graisseuse (Axel Jogenrsen de Copenhague).

Par ailleurs, c'est un malade atteint d'ulcère de l'estomac, san shématémese ni mœlena préalables, qui meurt d'hémorragie consécutive au " 606 "(Jacquet).

Nous ne rappellerons pas tous les cas mortels, nous réservant au chapitre des contre-indications de préciser les conditions dans lesquelles on devra s'abstenir d'injecter le " 606 ".

Comme nous l'avons déjà vu précédemment (Martius), les nécroses cutanées et musculaires ne se comptent plus et tous les auteurs aussi bien à l'étranger qu'en France les ont déplorées.

Les troubles urinaires sont encore fréquents : arrêt passager de l'élimination des urines (Herxheimer et Wechselmann) de plus longue durée(Denecke) paralysie du sphincter vésical (Béring), crampes vésicales (Schlesinger), anurie pendant sept jours (Pol-

LAND et KNAURR), pendant trois jours (EITNER), pendant dix jours (MALINOWSKY). EHRLICH croit pouvoir expliquer ces troubles vésicaux par l'oxydation de la préparation qui n'était pas fraîche et n'avait pas été conservée à l'abri de la lumière. SIESKIND et WECHSELMANN rapportent des observations dans lesquelles des paralysies péronéales auraient compliqué le traitement par l'arsénobenzol (injection intra-musculaire acide et neutre) ; WALTERHOFER en a vu un cas après injection sous-cutanée interscapulaire ; en même temps le genou et le pied du malade étaient enflés.

Il est enfin une série de complications intéressant le domaine des nerfs cérébraux moteurs et sensoriels : paralysie du moteur oculaire commun (WASSERMANN), parésie du nerf facial deux mois après le " 606 " (SPIETHOFF), névrite optique (KOWALEWSKY), paralysie du moteur oculaire externe (RILLE), troubles auditifs très rapprochés du moment de l'injection (MILIAN, GÉRONNE et GUTMANN), d'autres fois ce sont des parésies motrices à siège variable : faiblesse d'un membre, d'un bras, tremblements.

Ces complications nerveuses se rencontrent aussi bien après l'usage des injections sous-cutanées et musculaires qu'avec les injections intra-veineuses. Mais ce qu'il y a de remarquable dans ces cas où l'on constate une action neurotropique du " 606 " c'est que l'administration d'une nouvelle dose du produit fait disparaître plus ou moins promptement les phénomènes (WERTHER, *de Dresden*, J. SELLEI, EHRLICH,

Géronne et Gutmann). Un malade de MM. Bizard et Lesage eut un iritis six semaines après guérison par le " 606 " d'un exanthème psoriasiforme. Cet iritis guérit en peu de jours après une nouvelle injection. Un malade injecté dans le service de M. Brocq eut un iritis consécutif que l'arsénobenzol a enrayé rapidement.

Pour expliquer ces phénomènes de localisation nerveuse, Ehrlich pense qu'à la suite d'une première application, le virus syphilitique répandu dans l'organisme ne serait pas atteint aussi énergiquement dans les nerfs que par ailleurs, en raison de la faible vascularisation de ceux-ci. La stérilisation incomplète de l'organisme permet, au bout d'un certain temps, le réveil de l'agent microbien dont la reviviscence intra-nerveuse ou péri-nerveuse serait la cause des phénomènes parétiques; une nouvelle application du traitement achèverait l'œuvre d'assainissement.

L. Meyer, *de Berlin*, pense au contraire que l'action neurotrope du Salvarsan crée un *locus minoris resistentiæ* dans ces nerfs pour la toxine microbienne.

C'est par une opinion analogue qu'Ehrlich explique les phénomènes connus sous le nom de réaction de Herxheimer et réaction de Nesseir.

Réaction de Herxheimer. — Après une injection de " 606 " la lésion syphilitique (chancre ou syphilide cutanéo-muqueuse), s'accuse plus nettement et voit sa périphérie s'entourer d'une zone éry-

thémateuse avec un léger boursoufflement. Il s'agirait là d'un phénomène toxique dû à l'action sur les terminaisons nerveuses cutanées, de la toxine du tréponème mise en liberté après sa mort par le " 606 ".

Réaction de Neisser. — Le phénomène de Neisser consiste dans l'apparition d'une éruption rubéolique passagère, après application du " 606 ", alors que le malade était indemne de toute manifestation cutanée (action neurotrope de la toxine microbienne).

Quoi qu'il en soit des explications, il nous paraît intéressant de reproduire quelques observations de Geronne et Gutmann sur la neurotropie du " 606 " ou de la toxine du tréponème :

1° Malade, chancre induré.

8 mai. — Trente centigrammes de " 606 " intra-veineux.

Fin juin. — Maux de tête, rachialgie.

Septembre. — Le malade souffre de la moelle épinière ! et n'en pouvant plus de douleur demande son hospitalisation.

9 septembre. — Soixante centigrammes de " 606 ". Disparition de la douleur. Guérison ;

2° Une femme à la période secondaire se plaint de maux de tête et de douleurs dans le dos.

25 juin. — 40 centigrammes de " 606 " intra-musculaire. Amélioration considérable.

31 août. — Nouvelles céphalalgies et paralysie faciale gauche 0 gr. 60 de " 606 " intra-veineux.

Décembre. — Paralysi faciale droite et maux de tête. Troubles psychiques.

Cure mercurielle. Amélioration ;

3° Malade chancre.

1er décembre. — Cinquante-cinq centigrammes intra-veineux.

8 décembre. — Cinquante centigrammes intra-veineux. Chancre guéri.

27 décembre. — Troisième injection intra-veineuse 0 gr. 4

3 février. — Paralysie faciale double, maux de tête. Vertiges, troubles auditifs.

11 février. — Quarante centigrammes intra-veineux. Amélioration considérable excepté les paralysies faciales. Cure mercurielle ;

4° Malade qui a eu son chancre au mois de juillet.

27 août. — Quatre-vingts centigrammes intra-veineux.

18 octobre. — Cinquante centigrammes intra-veineux.

Décembre. — Troubles auditifs. Maux de tête.

27 décembre. — Neurite optique droite. Hémianopsie homonyme.

Janvier. — Trente centigrammes de 606. Amélioration sauf les maux de tête. Fin janvier 0 gr. 4 de 606. Les céphalées disparaissent ;

5° Syphilis secondaire accompagnée de maux de tête.

15 juillet. — Cinquante centigrammes intra-veineux. Guérison. Six semaines après, maux de tête et paralysie faciale gauche. Sans traitement, on note une amélioration.

Octobre. — Éruption cutanée. Soixante centigrammes intra-veineux. Amélioration.

Février 1911. — Troisième injection. Guérison ;

6° Malade avec un chancre et des maux de tête.

12 août. — Soixante centigrammes intra-veineux. Guérison en quelques jours.

Septembre. — Nouveaux maux de tête.

24 septembre. — Quarante centigrammes intra-musculaires.

Novembre. — Parésie d'un moteur oculaire commun. Maux de tête.

20 décembre. — Quatre centigrammes " 606 " intra-veineux.

24 janvier. — Parésie disparue. Cure mercurielle ;

7° Spécifique secondaire.

7 octobre. — Soixante-dix centigrammes intra-veineux.

28 octobre. — Cinquante centigrammes (méthode de Kromayer).

16 décembre. — Maux de tête et dans le dos (KI).

10 janvier 1911. — Les douleurs dans le dos ont disparu, les maux de tête persistent avec obnubilation, mouches volantes dans l'œil gauche. Neurite optique gauche.

1er février. — Quarante centigrammes salvarsan intra-veineux. Maux de tête augmentent du côté gauche.

9 février. — Guérison ;

8° Syphilis ancienne.

11 juin. — Trente centigrammes salversan intra-veineux.

20 juillet. — Maux de tête, troubles auditifs du côté gauche, otite interne.

17 août. — Le malade se sent bien portant.

7 septembre. — Maux de tête à nouveau.

20 septembre. — Cinquante centigrammes salvarsan (méthode de Kromayer).

27 septembre. — Amélioration. Cure mercurielle et KI ;

9° 2 août. — Un malade reçoit 0 gr. 50 intra-veineux.

3 octobre. — Troubles auditifs du côté gauche. Surdité. Bourdonnements. Otite interne gauche.

5 octobre. — Cinquante centigrammes intra-veineux.

10 octobre. — La surdité persiste.

26 octobre. — Amélioration.

1er novembre. — Guérison.

Le Warssermann étant positif, on fait une nouvelle injec- intra-veineuse de 0 gr. 40 ;

10° 30 juin. — Cinquante centigrammes intra-veineux à un spécifique.

29 août. — Troubles psychiques. Maux de tête.

1er septembre. — Salvarsan intra-veineux.

20 septembre. — Wassermann positif.

29 septembre. — Quarante centigrammes (Kromayer).

31 octobre. — Wassermann négatif. Légère amélioration.

19 décembre. — Troubles auditifs du côté droit. Otite interne bilatérale. Traitement mercuriel.

11° 14 septembre. — Soixante centigrammes intra-veineux.

21 octobre. — Soixante centigrammes intra-veineux.

26 octobre. — Trente centigrammes (Kromayer).

12 décembre. — Troubles auditifs bilatéraux. Otite interne bilatérale.

Mars 1911. — Troubles disparus ;

12° 2 octobre. — Maux de tête.

5 octobre. — Cinquante centigrammes salvarsan intra-veineux.

1er novembre. — Cinquante centigrammes intra-veineux.

11 janvier 1911. — Troubles auditifs. Otite interne.

14 janvier. — Quarante centigrammes intra-veineux.

20 janvier. — Il ne persiste qu'un léger bourdonnement d'oreilles. Les autres symptômes ont disparu ;

13° Malade spécifique en proie à des maux de tête depuis deux ans.

6 décembre. — Trente centigrammes intra-veineux.

13 décembre. — Trente centigrammes.

Janvier. — Vertiges, bourdonnements dans l'oreille gauche, surdité de ce côté.

1er février. — Trente centigrammes intra-veineux. Guérison en quelques jours. Cure mercurielle.

De même que l'on a observé des troubles moteurs de l'œil, des troubles auditifs et des phénomènes nerveux généraux qui ont cédé plus ou moins rapidement à une nouvelle cure de salvarsan, de même des névrites optiques consécutives à plus ou moins brève échéance à une première intervention, ont rétrocédé devant de nouvelles doses. De tels faits ont été observés par Carl Stern par Kowalewsky, Heuch et Jaffé, Géronne et Gutmann, Von Grosz.

Fritz Schanz de Dresden résume son opinion de la façon suivante : *Tous les cas de névrite optique consécutifs à une première injection s'améliorent après une deuxième.*

Élimination de l'arsenic

Les urines contiennent de l'arsenic au bout d'un temps et pendant une période variable suivant le mode d'introduction dans l'organisme.

Mais quelle que soit l'injection employée, il y a lieu de remarquer qu'un sixième seulement est éliminé par les urines ; une autre partie est rejetée par les vomissements (Jeanselme) et par les matières fécales, enfin la sueur et la salive contiennent des traces de ce corps.

L'apparition dans les urines, de l'arsenic, est très rapide après les injections intra-veineuses ; une demi-heure après, on peut y déceler sa présence (Greven). C'est aussi seulement avec les injections intra-veineuses que MM. Sicard et Bloch ont trouvé l'arsenic dans le liquide céphalo-rachidien (une heure à une heure et demie après l'injection). Le maximum du taux d'élimination a lieu, du quatrième au cinquième jour (Jeanselme) du troisième au sixième jour (Greven) ; mais l'élaboration se poursuit jusqu'au quatorzième et dix-huitième jour ; chez le lapin, elle est terminée au bout de huit jours (injections intra-musculaires).

Greven et Jeanselme remarquent que l'association du traitement mercuriel au traitement arsenical prolonge l'élimination de l'arsenic.

Avec les injections intra-veineuses, il n'y aurait plus d'arsenic dans les urines au bout de quatre jours ; les matières fécales en contiendraient encore des traces au dixième jour.

L'examen du sang fait au quatorzième jour s'en montrait dépourvu contrairement aux jours précédents.

Abba pense qu'à cause de la formation d'infiltrats,

l'élimination est de plus longue durée avec les injections intra-musculaires qu'avec les sous-cutanées ; il confirme l'opinion de Greven sur le retard de l'élimination lors du traitement mixte (arsénobenzol-mercure) ; au contraire, l'iodure de potassium employé en même temps l'active en raccourcissant la durée ; ceci n'a rien pour étonner, si l'on se souvient que l'iodure donné aux saturnins accélère aussi l'élimination du Plomb dans les conditions établies par M. G. Pouchet.

Cet auteur a montré que l'Iode du KI en raison de son affinité particulière pour les albuminoïdes entre en combinaison transitoire avec la molécule *albumine-métal* « provoque sa désintégration et permet « la solubilisation du métal puis son élimination ».

Mais pour revenir à l'arséno-benzol les chiffres concernant la durée ne sont pas tout à fait exacts, car il y a rétention pendant des semaines d'arséno-benzol dans les dépôts intra-musculaires (Rille).

Arthur Bornstein de Hambourg a eu recours à des méthodes de précision, telles que la recherche au moyen de l'appareil de Marsh et par le procédé biologique (1) de B. Gosio.

Il a trouvé de l'arsenic pendant deux ou trois semaines aussi bien dans les urines que dans les

---

1. La méthode biologique de Gosio consiste à cultiver le *Penicilium Glaucum* sur un liquide supposé arsenical. Ce champignon élabore de l'éthylarsine même si le liquide ne contient que des traces impondérables d'arsenic. L'odeur alliacée caractéristique exhalée par la culture confirme l'hypothèse.

matières fécales, surtout si le malade avait reçu du mercure. Cinq ou six semaines après la piqûre, il n'y a plus trace arsenicale dans ces éléments ; mais le rein d'un malade mort trois mois après une injection intra-musculaire en contenait dix milligrammes; l'examen des muscles au niveau desquels avait été faite l'injection en contenait d'égales quantités.

L'arsenic, à peine introduit dans la circulation, se fixe vite sur les organes et il n'y en a que très peu dans le sang.

Enfin le " 606 " passe dans le placenta des femmes enceintes et dans le lait de la mère. Le résultat clinique en a été publié par Duhot, le premier qui vit guérir des lésions d'hérédo-syphilis chez un nourrisson allaité par sa mère. Celle-ci était en traitement par le " 606 ". (confirmé par Taege Meirowsky et Hartmann).

Nous reproduisons plus loin un tableau des analyses quantitatives d'arsenic, trouvées dans différents organes de lapins éprouvés par A. Bornstein.

Lapins	Temps	Urine et mat. fécales	Sang	Foie	Rein et rate	Poumon Cœur Cerveau	Muscles	Os
1	1/2 h.	0,0002	0,0011	—	—	—	—	—
2	40 h.	0,0012	0,0008	0,0052	0,0052	0,0004	0,001	0,0004
3	3 jours	0,0012	—	0,0024	0,0026	—	—	—
4	8 jours	0,0015	0,0005	0,002	0,0022	—	—	—

Pour une injection intra-veineuse de 0,025 de " 606 ".

Arséno-résistance. — Quoique les faits trop peu nombreux ne permettent pas pour le moment de conclure à l'arséno-résistance du tréponème nous ne pouvons passer sous silence ce fait que certains malades, ayant reçu antérieurement un traitement arsenical, bénéficient moins dans quelques cas des résultats heureux de l'application du " 606 ". MM. Ravaut et Weissenbach ont mis ce fait en lumière en s'appuyant sur les observations où le fait se dégage d'une façon manifeste. Il ne s'agit pas là naturellement d'un phénomène général, comme on a voulu le faire dire à ces auteurs mais bien d'une éventualité en rapport avec la susceptibilité individuelle. M. Milian qui d'abord avait contesté le fait pour avoir vu des malades tirer profit du " 606 " après inefficacité d'un traitement arsénical antérieur, concluait dernièrement, à la vérité du phénomème et conseillait même un repos de deux à trois mois entre les deux cures.

Indications et contre-indications. — La susceptibilité toute particulière du territoire nerveux à l'égard du Salvarsan a recommandé depuis longtemps de ne pas utiliser la médication par l'arsénobenzol dans tous les cas où la syphilis se compliquait d'un retentissement nerveux. Cependant les auteurs ont remarqué que si l'on ne pouvait pas attendre la restitution *ad integrum* (Von Grosz) en cas d'atrophie du nerf optique, du moins on pouvait espérer, en bien des circonstances, une amélioration notable de la névrite optique au début (Pierre Marie et Gottschalk ;

Delapersonne et A. Léri). M. Sicard a observé la diminution du signe d'Argyl-Robertson. Quoique Oscar Beck de Vienne ne recommande pas d'employer le 606 « dans les maladies d'oreilles où l'appareil nerveux est atteint », on peut avec MM. Milian, Géronne et Gutmann tenter l'application prudente du Salvarsan lorsqu'à la suite d'une première tentative sont apparus des troubles du côté des nerfs (Carl Stern).

Si l'on a vu diminuer les signes prémonitoires du tabes(douleurs fulgurantes, retour du réflexe lumineux accommodatif [P. Marie], réflexe rotulien et achilléen) si le mal perforant plantaire a pu se cicatriser, si M. L. Martin se basant sur ce fait qu'un malade atteint d'hémiplégie syphilitique avec ramollissement cérébral étendu de l'hémisphère gauche, a bien supporté une injection de 606, il ne s'ensuit pas que l'on doive systématiquement appliquer le médicament aux cas de lésions du système nerveux.

Chez ces malades, on aura soin d'utiliser les doses modérées progressives en surveillant l'élimination arsenicale par les urines et les matières fécales (Ehlers) et ce sera pour nous une raison de plus de préférer la méthode de M. L. Martin. Pour la recherche de l'arsenic dans les urines ou dans les matières fécales on peut se servir du réactif de Bougault (voir plus haut) ou du procédé du professeur Gautier (*in* Bizard et Lesage, *Préparation du 606*).

« Détruire la matière organique en évaporant 100 centi-

mètres cubes dans une capsule en présence d'acide sulfurique et d'acide acétique.

Épuiser le résidu charbonneux par l'eau bouillante dont on réduit le volume à 5 centimètres cubes. On ajoute 15 centimètres cubes de réactif hypophosphoreux et 1 goutte d'iode décinormale ; on chauffe au bain-marie bouillant pendant un quart d'heure ; la liqueur devient louche et opaque s'il y a plus de 0,0002 d'arsenic. »

Un fait isolé, bien étudié par le professeur Widal et son élève Javal permet d'espérer la possibilité d'injecter le " 606 " aux malades atteints de néphrite syphilitique chronique, mais sous la réserve que le malade ne soit pas en état de rétention chlorurée. Deux cas du professeur Gaucher ont été, l'un amélioré par le " 606 " l'autre aggravé ; la relation n'ayant pas pu être faite entre les résultats et la notion de rétention chlorurée on ne peut induire de la valeur de ce point précis.

Il en est de même pour les cas de néphrites syphilitiques de M. Siredey et Duhot, favorablement influencés par le " 606 ". Lesser a vu une albuminurie syphilitique durant depuis très longtemps au taux de 6 grammes par jour tomber à 0 gr. 50 et Michaëlis sans être éclectique assure que le " 606 " est bien toléré malgré la néphrite. Telle est aussi l'opinion de Bœhme. Les contre-indications les plus formelles s'adressent aux affections cardiaques où le cœur est insuffisant (lésions valvulaires non compensées, myocardite chronique avec ralentis-

sement du rythme cardiaque, pouls lent permanent, dégénérescence graisseuse du cœur). Il en est de même pour les maladies des vaisseaux : athérome, anévrysmes, aortite chronique (Grasmann) — malgré que Weintraub, ait injecté le 606 dans des cas d'aortite syphilitique, d'insuffisance aortique et même d'anévrysme — et si la pression du sang est normalement basse (Gennerich), à cause de la vaso-dilatation très énergique qui accompagne les injections (Ehrlich). En ce qui concerne l'appareil pulmonaire Bœhme pense que la tuberculose pulmonaire n'est pas une contre-indication, tandis que la bronchite fétide en serait une ; de même chez les scoliotiques, les cyphotiques et ceux atteints de bronchite chronique il est prudent de ne pas employer le " 606 " (Grasmann). La contre-indication est encore absolue chez les cachectiques, — quoique M. Milian ait pu faire une application heureuse chez un malade ne pesant pas 50 kilogrammes, amaigri et très faible, — dans les cas de lésions nerveuses bulbaires (Emery) et dans les maladies à hémorragies prévues (cancers, ulcère stomacal, métrorragies).

Au cours de la grossesse la prudence la plus grande sera la meilleure, car si Frœnkel et Grouven ont eu trois succès il faut savoir que Gluck, Herxheimer et Schonnefeld ont assisté à la mort du fœtus.

Les nourrissons bénéficieront du traitement maternel à la grande satisfaction du praticien, la lactation suffisant à l'enfant pour faire disparaître ses lésions (Duhot).

CONCLUSIONS

En règle générale, et en tenant compte des susceptibilités individuelles, l'usage du "606" est recommandé toutes les fois qu'une manifestation syphilitique se présente.

On devra rechercher au préalable les tares organiques contre-indiquant son emploi : maladies du système nerveux, affections cardiaques graves, maladies hémorragipares, néphrites avec rétention chlorurée, cachexies ainsi que les états physiologiques susceptibles d'être influencés défavorablement par son emploi (grossesse).

La dose à employer faible au début sera augmentée progressivement suivant la méthode de M. L. Martin.

La solution sera préparée à l'abri de l'air, d'après la technique de M. P. Ravaut, par dissolution dans l'eau à 80 degrés, alcalinisée avec la quantité de lessive de soude minima nécessaire pour obtenir une solution claire, puis mélangée au sérum physiologique et injectée dans les veines propices au moyen de l'appareil qui a été décrit.

Souvent le malade traité antérieurement par un composé arsenical, organique ou minéral, ne bénéficiera pas aussi bien du traitement d'Ehrlich qu'un malade vierge de tout arsenic ou qui aura attendu plusieurs semaines entre les deux cures.

L'association du mercure au traitement par le " 606 " tout en retardant l'élimination du produit et en permettant ainsi une plus longue imprégnation apportera en même temps son coefficient curateur.

Si désormais le mercure n'est pas le seul médicament spécifique de la syphilis, le " 606 " ne peut non plus prétendre l'avoir détrôné de la thérapeutique, car aussi bien il y a des sujets présentant de l'idiosyncrasie à l'égard du mercure, de même il s'en trouve qui ne supportent pas le médicament d'Ehrlich.

D'autre part nous ne pouvons nous empêcher de faire ressortir que si le mercure agit à longue échéance le " 606 " par contre blanchit un syphilitique avec une rapidité parfois extraordinaire surtout lors d'une première application.

Mais nous craignons que d'ici quelques années on ne soit obligé d'appliquer à ces deux médicaments le principe physique dont l'idée générale n'échappe à personne :

Ce que l'on gagne en vitesse on le perd en force ; ce que l'on gagne en force on le perd en vitesse.

Vu : le Président de la thèse
POUCHET

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
LIARD

BIBLIOGRAPHIE

Berliner Klinische Wochenschrift (*1910*).

N° 27. Wechselmann. — Ueber die Behandlung der Syphilis mit Dioxy-diamido-arsenobenzol, s. 1261.

N° 30. Leodor-Michaëlis. — Ueber die Auwendung des Ehrlich-Hatàschen Syphilis Mittels in neutraler Suspension, s. 1401.

N 31. Schreiber et Hoppe. — Die intravenœse, Einspritzung des neuen Ehrlich-Hata Preparats gegen Syphilis, s. 1448.

N° 32. Neisser et Kusnitzky. — Ueber die Bedeutung des Ehrlich'schen Arsenobenzols für die Syphilisbehandlung, s. 1485.

N° 33. Isaac. — Ergebnisse mit dem Ehrlich'schen Præparat 606, Dioxydiamdoarsenobenzol, s. 1528

Michaëlis. — Die subcutane Anwendung des Ehrlich-Hata'schen Syphilispræparats, s. 1531.

N° 34. Kromayer. — Theoretische und praktische Erwægungen über Ehrlich-Hata 606, s. 1585.

N° 35. Blaschko. — Kritische Bemerkungen zür Ehrlich-Hata-Behandlung, s. 1611.

N° 36. Lange (C.). — Zur Kenntnis der Wassermann'schen Reaktion, insbesondere bei mit Ehrlich's 606 behaudelten Luesfællen, s. 1635.

N° 37. Leonor-Michaëlis. — 110 Fælle von Syphilis, behandelt nach Ehrlich-Hata, s. 1695.

Kromayer. — Eine bequeme, schmerzlose Methode der Ehrlich-Hata-Injection s. 1698.

N° 38. Gennerich. — Ueber Syphilis-behandlung mit Ehrlich 606, s. 1735.

N° 39. Kromayer. — Ehrlich-Hata 606 in der ambulanben Praxis, s. 1791.

N° 43. Lesser. — Organotrop-Spirillotrop, s. 1975.

N° 45. Frenkel-Heiden. — Die Anwendung des Ehrlich-Hata'schen Mittels bei Nervenkraukheiten, s. 2048.

N° 46. Gennerich. — Erfahrungen über Applications-art und Dosierung bei Ehrlich-Behaudlung, s. 2089.

N° 47. Wechselmann. — Uber œrtliche und allgemeine Ueber empfindeichkeit bei der Anwendung von Dioxydiamido-arsenobenzols, (606).

Rosenthal. — Ueber, 606, s. 2137.

Kowalewski. — Neuritis optica als Rezidiv nach Ehrlich, 606, s. 2141.

N° 49. Touton. — Practisches und Theoretisches von Arsenobenzol (E. H. 606), s. 2225.

Géronne. — Die intravenœse Therapie der Syphilis mit Ehrlich-Hata, 606, s. 2228.

N° 50. Goldbach. — Spätreaction bei Anwendung des Præhats, 606, s. 2280.

Bruhns. — Zur Frage der Therapie mit, 606, s. 2285.

Rille. — Ueber eventuelle Nebenwirkung an den Hirnnerven bei Behandlung mit Ehrlich's Præparat. 606, s. 2281.

Touton. — Praktisches und Theoretisches vom Arsenobenzol, s. 2289.

N° 51. P. Ehrlich. — Nervenstœrungen und Salvarsan-behandlung, s. 2346.

1911

N° 1. Buschke. — Klinische und experimentelle Beobachtungen über Syphilis maligna, nebst einigen Bemerkungen uber 606, s. 6.

Rich. Kalb. — Ueber die cutane Reaction der Syphilide

bei der Behandlung mit Arsenobenzol und ihre Deutung, s. 10.

Peiser. — Zur Kenntnis der Behanlung congenitaler Syphilis beim Sæugling durch Injection von Ehrlich-Hata 606 bei der stillenden Mutter, s. 13.

N° 4. Fritz Lesser. — Zur Wirkungs, und Anwen-dungsweise von Salvarsan, s. 164.

N° 7. Torday. — Die mit Salvarsan erreichten Resultate, s. 294.

N° 9. Guttmann. — Der Einfluss dreifacher intravenœser Salvarsan-injection auf die Wassermannsche Reaction, s. 381.

N° 11. Géronne et Guttmann. — Zur Frage der Neurotropie des Salvarsans, s. 461.

N° 12. Zeissl. — Uber die bisherigen Erfolge der Syphilis-Behandlung mit Salvarsan und die Aussicht auf Dauerheilung, s. 509.

N° 13. Wechselmann. — Ueber angebliche Peronenslæhmung durch Salvarsan, s. 566.

Münchener medizinische Wochenschrift (1910).

N° 27. Schreiber et Hoppe. — Ueber die Behandlung der Syphilis mit dem neuen Ehrlich-Hata'schen Præparat. s. 1430.

N° 30. Lœb. — Erfahrungen mit Ehrlichs Dioxydiamidoarsenobenzol (606) S. 1580.

N° 31. Gluck. — Kurzer Bericht über 109 mit "606" behandelten Luesfælle, s. 1638.

N° 33. Iversen. — Uber die Behandlung der Syphilis mit dem Præparate 606, Ehrlichs, s. 1723.

N° 34. Frenkel et Grouven. — Erfahrungen mit dem Ehrlich'schen Mittel 606, s. 1771.

Alt. — Zur Technik der Behandlung mit dem Ehrlich-Hata'schen Syphilis Mittel, s. 1774.

N° 35. Spiethoff. — Arsenobenzol bei Syphilis, s. 1822.

Duhot. — Unerwartete Resultate bei einem hereditær.

syphilitischen Sæugling nach Behandlung der Mutter mit 606, s. 1825.

Ehrlich, — Bietet die intravenœse Injection von 606 besondere Gefahren, s. 1826.

N° 37. Schwartz et Flemming. — Ueber das Verhalten des Ehrlich-Hata'schen Præparates, des Arseno-phenylglyzin, des Iodkali und des Sublimat zur Wassermann'schen Reaction, s. 1933.

N° 38. Anscherlick. — Beitrag zu den bisherigen Erfahrungen über " Ehrlich 606 " mit Hervorhebung einzeler beachtenswerter Fælle, s. 1980.

N° 39. Schreiber. — Ueber die intravenœse Einspritzung des Ehrlich'schen Mittels 606, s. 2025.

Hügel et Ruete. — Unsere bisherigen Erfahrungen mit dem Ehrlich-Hata'schen Arsenpræparat "606", s. 2026.

Sieskind. — Zusammenfassender Bericht über 375 mit dem Ehrlich-Hata'schen Arsenpræparat behandelte Fælle, s. 2027.

Sellei. — Die klinische Wirkung des Ehrlich'schen Diamidoarsenobenzol " 606 ".

N° 40. Greven. — Beginn und Dauer der Arsenaùs scheidung im Urin nach Anwendung des Ehrlich-Hata'schen Præparates Dioxydiamido-arsenobenzol, 2079.

Favento. — Ueber 156 mit Ehrlich-Hata " 606 " behandelte Fælle, s. 2080.

N° 42. Grassmann. — Welche Herzerkrankung bilden voraùssichtlich eine Kontraindication gegen die Anwendung von Ehrlich-Hata " 606 "? S. 2178.

Duuot. — Technik und Dosen der lœslichen Einspritzungen des 606 von Ehrlich, s. 2179.

Taëge. — Erfahrungen und Beobachtungen bei der Behandlung der Syphilis mit Ehrlich-Hatas Præparat 606, 2180.

Ehlers. — Ein Todesfall nach Ehrlich-Hata 606, 2183.

N° 43. Ritter. — Unsere Erfahrungen mit dem Ehrlichschen Mittel 606, 2232.

N° 45. Schanz. — Das Ehrlichsche Præparat 606 bei Augenkrankheiten, 2344.

Eitner. — Blasenstörungen und andere schwere Nebenerscheinungen nach einer Injection von Ehrlich 606, s. 2375.

N° 46. Treupel. — Weitere Erfahrungen mit Ehrlich-Hata Injectionen, insbesondere bei Lues des zentralen Nervensystems bei Tabes und Paralyse, 2402.

Willige. — Ueber Erfahrungen mit Ehrlich-Hata 606 an psychiatrisch neurologischem Material, 2403.

N° 47. Zieler. — Entwickelung und Ergebnisse der mdernen Arsentherapie bei Syphilis, 2458.

Pasini. — Ueber eine einfache und practische Injectionsmethode des Ehrlich-Hata Præparates 606, 2461.

N° 48. Werther. — Meine bisherigen Erfahrungen mit 606, 2517.

Hausmann. — Uber die intravenœse Infusion des Arsenobenzols, ihre Technik und ihre Wert, 2519.

Chrzelitler. — Meine Erfahrungen mit Ehrlich-Hata 606, 2523.

N° 49. Montesanto. — Erfahrungen mit 606, 2582.

Hirsch. — Ehrlich-Hata bei luetischen Augenerkrankungen, 2582.

N° 51. Bohac et Sobotka. — Zusamenfassende Bemerkungen uber gewisse nach Hatainjectionen beobachtete Nebenerscheinungen, 2683.

Ygerscheimer. — Experimentelle und klinische Untersuchungen mit dem Dioxydiamido Arsenobenzol Salvarsan unter besonderer Berücksichtigung der Wirkung am Auge, 2673.

Martius. — Ueber die localen Wirkungen von Ehrlich-Hata 606 am Orte der Injection, 2678.

Therstappen. — Ein Fall von Knochendegeneration nach einer einmaligen Injection von Ehrlich-Hata 606, 2687.

N° 52. Gennerich. — Zur Technik und Kontraindication der Ehrlich Behandlung, 2702.

Kavasini. — Salvarsan bei 80 Syphilisfællen, 2765.

Münchener medizinische Wochenschrift (1911).

N° 1. Ehrlich. — Die Salvarsantherapie. Rückblicke und Ausblicke, 3 janvier 1911, p. 1.

N° 2. Favento. — Weitere Erfahrungen mit Salvarsan, 10 janvier 1911, p. 9.

N° 3. Meirowsky. — Zur Technik der intravenœsen Injection, p. 87.

Beck. — Beobachtungen über das Verhalten des menschlichen Gehœrorganes bei mit Salvarsan behandelten Spirilitikeyn, 17 janvier 1911, p. 126.

Kopp. — Erfahrungen bei Behandlung mit Salvarsan, p. 233.

N° 5. Treupel und Levi. — Die klinische Prüfung des Dioxydiamidoarsenobenzol « Salvarsan » genannt, 31 janvier 1911, p, 237.

N° 6. Freund. — Ueber 60 mit Salvarsan ambulatorisch behandelte Fælle, 7 février 1911, p. 302.

Kozlowski. — Vorlæufige Mitteilungen über eine neue Methode der Zubereitung der Salvarsanlosung zu Zwecken der intramuskulæen Injektion, p. 305.

Treupel et Levi. — Die klinische Prüfung des Dioxydiamidoarsenobenzol Salvarsan gennant, p. 305.

N° 7. Sellei. — Ueber einige Nebenwirkungen des Salvarsan, 14 février 1911, p. 351.

N° 8. Iversen. — Technik der intravenœsen Salvarsaninfusion, 21 février 1911, p. 396.

Benario. — Zur Technik der Salvarsaninjektionen, p. 397.

N° 9. Gerber. — Die nicht spezifischen ulzerœsen Erkrankungen der Mundrachenhœhle und Salvarsan, 28 février p. 452.

Sack. — Kasuistische Beitræge zur Salvarsan behandlung, p. 456.

N° Werther. — Ueber die Neuro-rezidive nach Salvarsan über Abortivheilung und weitere Erfahrungen, 7 mars 1911, p. 505.

Schanz. — Salvarsanbehandlung und Neuritis optica, p. 509.

Hausmann. — Ein Fall von gummœsem Magentumor geheilt durch Salvarsanbehandlung.

Deutsche Medizinische Wochenschrift (1910).

N° 30. Treupel. — Erfahrungen und Erwægungen mit dem neuen Ehrlich-Hata'schen Mittel bei syphilitischen und metasyphilitischen Erkrankungen, 1393.

Wechselmann et Lange. — Ueber die Technik der Injection des Dioxydiamidoarsenobenzol, 1395.

N° 32. Wechselmann. — Beobachtnugen an 503 mit Dioxydiamidoarsenobenzol behandelten Krankrheitsfællen, 1478.

N° 33. Herxheimer. — Arsenobenzol und Syphilis, 1517.

N° 34. Wechselmann u Lange. — Zur Technik der Injection von Dioxydiamidoarsenobenzol, 1574.

N° 37. Wechselmann. — Ueber Reinjection von Dioxydiamidoarsenobenzol.

N° 37. Grosz. — Arsenobenzol gegen syphilitische Augenleiden, 1693.

N° 38. Gourwitsch u. Bormann. — Das Ehrlich-Hata Præparat 606, 1750.

N° 39. Treupel. — Weitere Erfahrungen bei syphilitischen, para und metasyphilitischen Erkrankungen mit Ehrlich Hata Injectionen, 1787.

Herxheimer u. Reinke. — Ueber den Einfluss des Ehrlich Hataschen Mittels auf die spirochæten kongenitaler Syphilis, 1790.

N° 41. Die Verhandlungen auf der 82 Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte in Kœnigsberg am 20 september 1910.

Die Behandlung der syphilis mit dem Ehrlichschen Præparat 606.

N° 43 Munk. — Ueber den Einfluss der Luestherapie mit dem Ehrlich Hataschen Mittel 606 auf die Wasserm. Reaction, 1992.

N° 44. Zieler. — Erfahrungen mit Ehrlich Hata 606, 2040.

N° 46. Gerber. — Ueber die Wirkung des Ehrlich Hataschen Mittels 606 auf die Mundspirochæten, 2144.

N° 47. Wechselmann. — Ueber die Wirkung des Dioxydiamidoarsenobenzols auf das Auge, 2189.

N° 48. Plaut. — Technische und biologische Erfahrungen mit 606, 2239.

N° 49. Leonor Michaëlis. — Die Ehrlich Hata Behandlung in der inneren Medizin, 2278.

Oppenheim. — Meine Erfahrungen mit Ehrlich Hata Behandlung bei syphilogenen Nervenerkrankungen, 2284.

Rumpel. — Unsere bisherigen Erfahrungen mit dem Ehrlichschen Præparat 606, 2286.

N° 49. Stern (C.). — Meine Erfahrungen mit Ehrlich Hata 606, 2288.

Kromayer. — Die chronische Syphilis behandlung mit 606, nach Erfahrungen au 400 Fællen, 2291.

N° 50. Scholtz, Salzberger et Beck. — Ueber die Behandlung der Syphilis mit Arsenobenzol, besonders die Dauerwirkung des Præparates und die Methoden seiner Anwendung, 2330.

Gross (E.). — Arsenobenzol gegen syphilitische Augenleiden, 2333.

N° 51. Yadassohn. — Unsere Erfahrungen mit 606, 2377.

Gerber. — Weitere Mitteilungen uber die Spirochaten der Mundrachenhœhle und ihr Verhalten zu Ehrlic Hatas 606, 2383.

1911

N° 1. Kreibich. — Salvarsan, 11.

Bettmann.— Herpes zoster nach Salvarsan injection, 13.

Stern (C.). — Ein weiterer Fall von Augenrmukellæhmung nach Salvarsan, 15.

N° 3. Werner. — Zur Technik der intravenœsen Injection von Salvarsan, 112.

Bornstein (A.). — Ueber das Schicksal des Salvarsan im Kœrper, 112.

N° 5. Marschalko (Ph. V.). — Ueber die ungenügende Dauerwirkùng der neutralen Suspension von Salvarsan bei Syphilis, 198.

Notthaft. — Zur Frage der Gefahr endovenœser Einspritzung saùrer Lœsungen von Salvarsan, 202.

N° 5. Lœb (H.). — Nadel für intravenœse Injection von Salvarsan, 203.

N° 6. Heuck u Yaffé. — Weitere Mitteilungen ueber das Erlichsche Dioxydiamidoarsenobenzol, 251.

Kuznitzky (E.). — Eine federnde Doppel kanüle für intravenœse Injectionen, 259.

N° 7. Johannidès. — Zur Behandlung der Syphilis mit Salvarsan. 356.

N° 10. Bettmann. — Ueber kutane Frührezidive der Syphilis nach Salvarsan-behandlung, 438.

Schober. — Zur technik der Salvarsan-injectionen, 443.

N° 11. Wechselmann. — Ueber Vereinfachung der Technik der intravenœsen Injectionen von Arznei, speciell Salvarsanlœsungen durch einen kleinen automatisch wirkenden Kugelventilapparat, 490.

Miessner. — Die Ursache für die giftige Wirkung saurer Salvarsanlœsungen, 491.

N° 12. Marschalko (Th. V.). — In welcher Konzentration sollen wir die ClNalœsung in unseren intravenœsen Salvarsaninjectionen benutzen, 546.

Stapler. — Zur Technik der intravenœsen Injection des Salvarsan, 548.

N° 13. Davidrs (H.). — Ueber Augenerkrankungen nach Salvarsan Behandlung, 596.

Friedlænder.— Zur Technik der intravenœsen Infusion in der Sprechstunde, 598.

Wiener Klinische Wochenschrift (1910)

N° 30. Bohac et Sobotka. — Ueber unerwünschte Nebenerscheinungen nach Anwendung von Dioxydiamidoarsenobenzol (606) Ehrlich-Hata, 1099.

N° 31. Ehrlich. — Ueber Blasenstœrungen nach Anwendung des Præparates 606.

N° 33. Pick. — Bericht über die bisherigen Resultate der Behandlung der Syphilis mit dem Præparate von Ehrr. Hata, 1193.

N° 34. Eitner. — Kasuistic über Ehrlich 606, 1233.

Bohac et Sobotka. — Ueber Blasenstœrungen nach Anwendung von Præparat 606, 1235.

N° 37. Oppenheim. — Ueber Quecqsilberfestigkeit der Syphilis-spirochæten nebst Bemerkungen zur Therapie mit Ehrlich-Hata 606, 1307.

N° 39. Kalb. — Ueber die Einwirkung des Ehrlichschen Arsenobenzols auf die Lues der Kinder mit besonderer Berücksichtigung der Syphilis congenita, 1378.

Torday. — Berichte über die Ehrlich-Hatasche Behandlung, 1381.

N° 42. W. Pick. — Die Behandlung der Syphilis mit dem Præparate von Ehrlich-Hata, 1486.

N° 43. Fürth. — Erfahrungen mit Ehrlich 606, 1524.

Polland et Knaur. — Bericht uber 50 mit Ehrlich-Hata 606 behandelte Luesfælle, 1521.

N° 44. Klausner et Bardachzi. — Ein Beitrag zùr Wirkungsweise des Ehrlich Hataschen Arsenpreparats, 1554.

N° 44. Reihl. — Ueber Syphilisbehandlung mit Ehrlichs Heilmittel, 1594.

Otto Kren. — Ueber Syphilisbehandlung mit Ehrlich Heilmittel, 1596.

N° 47. Finger. — Die Behandlung der Syphilis mit Ehrlich Arsenobenzol, 1667.

N° 50 Glass. — Zur Anwendung des Arsenobenzols, in der Privatpraxis, 1801.

1911

N° 1. Riehl. — Bemerkungen zur Ehrlichdebatte, 20.

N° 2. Finger. — Bemerkungen zur Ehrlichdebatte, 65.

N° 3. Ehrmann. — Erfahrungen über die Behandlung der Syphilis mit Arsenobenzol, 83.

Ullmann et Haudeck. — Rœntgologische Studien zur Resorption von Quecqsilber und Arsenobenzol injectionen, 85.

N° 7. Reiss. — Zur therapeutischen Bedeutung des Arsenobenzols, 234.

Hahn. — Zur Applicationsweise des Salvarsans, 240.

N° 13. Knaur. — Præventivbehandlung der Syphilis mit Salvarsan, 453.

Medizinische Klinik (1910)

N° 33. Hoffmann (E.). — Ueber die Behandlung der Syphilis mit dem neuen Ehrlich-Hata'schen Arsenpreparat (Dioxydiamidoarsenobenzol), 1291.

N° 34. Braendle et Clingestein. — Bisherige Erfahrungen mit « Ehrlich 606 », 1.332.

N° 35. Yunkermann. — Die Behandlung der Syphilis mit Ehrlich-Hata 606, 1.368.

N° 36. Herxheimer et Schonnefeld. — Weitere Mitteilungen über die Wirkùng des Ehrlisch'schen Arsenobenzols bei Syphilis, 1900.

N°s 37, 38, 39, 40, 41, 43, 45, 46. — Umfrage über die Wirkùng desEhrlich'schen arsenobenzols bei Syphilis, s. 1451, 1500, 1533, 1573, 1614, 1702, 1782, 1821.

N 40. Meirowsky u Hartmann. — Beeinflussung der Symptome eines hereditær syphilitischen sauglings durch das Serum von Patienten, die mit Ehrlichs Arsenobenzol vorbehandelt waren, 1572.

N° 41. Yunkermann. — Zur technik der Behandlung mit dem Ehrlich-Hata'schen Preparat 606, 1572.

Kromayer. — Uber Herstellung gebrauchsfertiger Lœsungen von Dioxydiamidoarsenobenzol, 1574.

N° 42. Salomon (O.). — Beitrag zùr Behandlung der Syphilis mit Ehrlich-Hata 606, 1652.

Meirowsky. — Die Einwirkùng des Ehrlich'schen Mittels auf den syphilitischen Prozess, 1653.

N° 43. Weintraud. — Erfahrungen mit dem Ehrlich-Hata-schen Syphilismittel 606, 1683.

N° 45. Fischer. — Beitræge zur Behandlung der Syphilis mit Ehrlich-Hata 606, 1778.

N° 48. Assmy (H.).—Zur Technik der intravenœsen Hata-injectionen, 1898.

N° 49. Yessner. — Eine einfache Methode zur Herstellung von Emulsionen des Dioxydiamidoarsenobenzol, 1940.

N° 50. Fabry (J.). — Zur Behandlung der tertiæren mit Ehrlichs Arsenobenzol, 1972.

Reinhold Ledermann. — Ueber Erfahrungen mit Ehrlich 606 bei subcutaner und intramusculærer Anwendung, 1974.

Beck (O.). — Ueber transitorische Fasererkrankung des Nervus vestibularis bei mit Ehrlich-Hata 606, behandelten Kranken, 1969.

N° 52. Leyden (H.). — Vorlaufige Bemerkungen uber eine perkutane Applications methode von Ehrlich-Hata 606, 2053.

Medizinische Klinik (1911)

N° 3. Meyer (L.). — Arsenzoster nach intravenœser Salvarsan-injection, 106.

N° 4. Walterhœfer. — Peroneuslæhmung nach subcutaner Salvarsan-injection in der Schulterblattgegend, 141.

N° 5. Gennerich. — Beitrag zur Salvarsanbehandlung, 179.

Brauss. — Zur Technik der intravenœsen Injection von Salvarsan, 180.

N° 6. Lenzmann. — Zur Methode der Anwendung des Salvarsans in der ærztlichen Praxis, 221.

N° 7. Pinkus. — Salvarsan, 273.

N° 8. Nagy. — "Ehrlich 606" in der ambulanten Praxis, 304.

N° 10. Yorgensen. — Ein Fall tœdlicher Arsenikvergiftung bei Behandlung von Gehirnsyphilis (Dementia paretical) mit Ehrlich-Hata 606, 372.

N° 11. Rissom. — Die Behandlung der Syphilis mit Salvarsan 606 Erlichs, 412.

N° 12. Port. — Unsere Erfahrungen mit Salvarsan bei der Behandlung der Syphilis, 452.

N° 13. Jansen. — Optikusreizung nach intravenœser Salvarsaninjection, 494.

Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux

Janselme, Laignel-Lavastine, Touraine. — Note sur cinquante cas de syphilis traités par le " 606 ", 14 oct. 1910, p. 192.

— Considération sur le traitement par l'arsénobenzol d'Ehrlich et sur la biothérapie de la syphilis, p. 197.

Marie (Pierre), Lévi (A.) et Barré. — Amélioration brusque et considérable dans un cas de paralysie de la troisième paire traité par le " 606 ", 28 oct. 1910, p. 318.

Janselme et Touraine. — La Réaction de Wassermann dans la syphilis, traitée par le " 606 ", 4 nov. 1910, p. 327.

Martin (Louis) et Barré (H.). — Traitement de la syphilis par les injections intra-veineuses d'arsénobenzol, p. 334.

Bernard (Léon). — Un cas de syphilis cérébro-spinale traitée par le " 606 ", p. 362.

Guillain (E.) et Ravaut (P.). — Hémiplégie de la période secondaire de la syphilis terminée par la mort, malgré un essai de traitement par le dioxydiamidoarsénobenzol, p. 367.

Chiray et Poulard. — Un cas de syphilis tertiaire osseuse guérie par le 606, après échec de tous les autres agents thérapeutiques, 18 nov. 1910, p. 437.

Gautier (Armand). — Sur la Genèse des nouveaux arsenicaux et sur leur activité spécifique, p. 463.

Tendron. — Étude comparative de l'élimination de l'arsenic après injection des divers médicaments arsenicaux : atoxyl, arsénophenylglycine " 606 ", p. 474.

Janselme (E.) et Bongrand (J.-Charles). — Note sur le rythme de l'élimination de l'arsenic après injection de" 606", p. 476.

Chauffard (A.) et Grigaut (A.). — De la Stabilité des différents composés arsenicaux et en particulier de l'hectine et de l'arsénobenzol en présence des agents réducteurs, p. 480.

Marie (A.) et Gottschalk (A.). — De l'Emploi du dioxydiamidoarsénobenzol dans la parasyphilis et de la technique des injections, 25 nov. 1910, p. 509.

Janselme et Bongrand (J.-Ch.). — Sur le rythme de l'élimination de l'arsenic après l'injection de " 606 ", p. 605.

Rist (E.). — Contribution à l'histoire de la médication arsénicale organique, 2 déc. 1910, p. 605.

Ravaut (P.) et Weissenbach (R.). — L'arséno-résistance au cours du traitement de la syphilis par l'hectine et l'arsénobenzol " 606 " de Ehrlich-Hata. Conséquences pratiques, 16 déc. 1910.

Milian. — Guérison par le " 606 " d'un malade atteint de chancres syphilitiques. Nouveaux chancres syphilitiques chez le même malade trois mois après, p. 715.

Janselme, Bongrand (J.-Ch.) et Chevallier (P.). — Sur le Rythme de l'élimination de l'arsenic après injection intra-musculaire ou sous-cutanée de produits organo-arsenicaux solubles et en particulier d'hectine, p. 473.

Milian. — Arséno-résistance des tréponèmes. Sensibilisation de l'organisme par les traitements arsenicaux pro-

longés. Troubles auditifs consécutifs à une injection d'arsénobenzol faite après un traitement prolongé à l'hectine, 23 décembre 1910, p. 782.

Marinesco (G.). — Sur quelques résultats obtenus par le " 606 " dans le traitement des maladies nerveuses, 30 déc. 1910, p. 866.

Sicard et Bloch. — Traitement par l'arsénobenzol de la syphilis et de la parasyphilis nerveuse, p. 894.

Widal (F.) et Javal. — Néphrite syphilitique traitée par l'arsénobenzol, 20 janvier 1911, p. 5.

Queyrat (L.). — L'arsénobenzol peut-il, dans certaines conditions, stériliser l'organisme des syphilitiques, 10 fév. 1911, p. 107.

Caussade et Regnard. — Néphrite syphilitique traitée par l'arsénobenzol. Anurie. Mort. Considérations anatomo-cliniques sur la néphrite syphilitique aiguë et subaiguë et sur la toxicité du " 606 ", p. 113.

Gaucher et Guggenheim. — L'Arsenic organique dans le traitement de la syphilis, crée-t-il une accoutumance, 17 fév. 1911, p. 174.

Hallion (L.) et Bauer (H.). — Sur certaines causes de divergence dans les résultats du séro-diagnostic de la syphilis, par la méthode de Wassermann, 24 fév. 1911, p. 200.

Queyrat. — Nouvel excipient pour les injections intra-musculaires d'arsénobenzol. Présentation d'appareils pour injections intra-veineuses et intra-musculaires, 19 fév. 1911, p. 243.

Du Castel (J.) et Paraf (J.). — Méningite syphilitique aiguë secondaire, traitée par le " 606 ". Persistance de la lymphocytose après disparition de la réaction de Wassermann dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien. Réapparition momentanée de la céphalée méningée, p. 252.

Bulletin de l'Académie de médecine

Hallopeau. — L'Hectine ou le " 606 " dans le traitement abortif de la syphilis, 4 oct. 1910.

Ehrlich et Netter. — Observations à l'occasion du procès-verbal, 11 oct. 1910.

Hauriot et Hallopeau. — Sur le traitement de la syphilis par l'hectine ou le " 606 ", 18 oct. 1910.

Gautier (A.). — Les Préparations nouvelles d'arsenic organique, 8 nov. 1910.

Gaucher (E.). — Sur la Valeur comparée de l'arsenic organique et du mercure dans le traitement de la syphilis, 15 nov. 1910.

Ehlers (de Copenhague). — Protestations à propos du " 606 " d'Ehrlich-Hata, 3 janv. 1911.

La Clinique

Emery. — Technique de la manipulation du " 606 ", 9 sept. 1910, p. 569.

Emery et Pépin. — La Manipulation du " 606, 16 sept. 1910, p. 581.

Emery, — Les Prétendus dangers du " 606 ", 14 oct. 1910, p. 644.

Emery (E.). — La Technique de l'injection intra-veineuse du remède d'Ehrlich " 606 ", 21 oct. 1910, p. 659.

Emery. — " 606 " Recherches des spirochètes. Séro-réaction Wassermann, 28 oct. 1910, p. 680.

Lafay (L.) et Lévy-Bing. — Le " 606 " pratique et indolore, 4 nov. 1910, p. 693.

Emery et Pépin. — Le " 606 " en injections solubilisées alcalines, suivi d'une injection en suspension huileuse neutre, p. 697.

Divers

Bayet. — Soc. cliniq. des Hôp. Bruxelles, 8 août 1910.

— Ars.-benz. dans le trait. de la syph. (Ann. des maladies vénér., nov. 1910).

Balzer. — Congrès de Médecine, 13 et 17 oct. 1910.

Barrier. — Un cas de syph. traitée dès le début par " 606 ". Récidive rapide (Bulletin médical, 5 nov. 1910).

Bizard. — La préparat. " 606 " technique des injections (Journal de médecine de Paris, 29 oct. 1910).

— Soc. de médecine de nov. 1910.

Bizard et Lesage. — La Préparation " 606 ". État actuel de la question. Vigot, 1911.

Bloch (Louis). — Action de l'arsenic sur le sang et les organes hématopoïétiques. Thèse de Paris, 1907.

Boehme. — Schmitds Jahrbücher, 1911, n° 1, p. 161.

Brault (J.) et Biscos (M.). — Observations de 10 cas de syphilis traités par les injections intra-veineuses de " 606 " (Prov. médicale, 21 janv. 1911).

Brouardel (G.). — L'Arsenicisme. Thèse de Paris, 1897.

Burnier. — Critique des résultats publiés obtenus jusqu'à ce jour avec le " 606 " d'Ehrlich-Hata dans le traitement de la syphilis (Annales des maladies vénériennes, sept. 1910).

— Traitement de la syphilis par le " 606 " (Annales des maladies vénériennes, nov. 1910).

Camous (L.) et Spindler (Otto). — Les Techniques du " 606 ". Maloine, 1911.

Coignet et Jambon. — Traitement de la syphilis par la préparation d'Ehrlich-Hata (Lyon médical, 23 oct. 1910).

Conseil et Tribaudeau. — Traitement de la syphilis par le " 606 ". Soc. de Path. exotiq., 12 oct. 1910.

Beurmann (de). — Récidive après disparition d'accidents syphilitiques par le " 606 ". Soc. méd. des Hôp., 18 nov. 1910.

Boerr. — Le Traitement d'Ehrlich contre la syphilis. Soc. des médecins de Vienne, 24 juin 1910.

Duhot. — Technique des injections solubles de " 606 " (Annales de polyclin. centr. Bruxelles, 1er juillet 1910).

— 185 cas de syphilis, traités par le " 606 " (Quinzaine thérapeutique, 10 oct. 1910).

Dujardin. — Soc. clin. des Hôp. Bruxelles, 8 oct. et 12 nov. 1910.

Ehrlich. — La Chimiothérapie des maladies infectieuses (Zeitschrift f. ärztliche Fortbildung, n° 23, 1909).

— Abhandlungen über Salvarsan Gesammelt und berausgegeben.

Emery. — La Préparation " 606 ". O. Doin, 1910. Traitement de la syphilis par la méthode d'Ehrlich. Soc. de l'Int. des Hôp. de Paris, 27 oct. 1910.

Fouquet. — Le " 606 " préparation d'Ehrlich dans le traitement de la syphilis (Journ. de méd. int., n° 29, 20 oct. 1910).

Fortier. — Contribution à l'étude de l'emploi de l'arsenic dans le traitement de la syphilis. Thèse de Paris, 1907.

Fourneau (E.). — Journ. de Pharm. et de Chirurgie, 1907, p. 332.

Gottschalck. — Le " 606 " d'Ehrlich et la technique des injections (Journ. de Méd. de Paris, 5 nov. 1910).

Gautier (A.). — Bulletin soc. méd. Hôp., 25 février 1902, p. 192.

Guggenheim. — La Préparation d'Ehrlich-Hata et le Congrès de Kœnigsberg (Annales des maladies vénériennes, oct. 1910).

Holkin. — Présentation de malades traités par le " 606 ". Soc. de Méd. et de Chirurgie de Liége (Le Scalpel, n° 17).

Helme. — " 606 ". Presse médicale, 22 oct. 1910.

Jacqué. — Résultats du traitement par le " 606 " chez 104 malades. Soc. cliniq. des Hôp. de Bruxelles.

J.-D. — Le Traitement de la syphilis par le " 606 " (Presse méd., 29 oct. 1910).

Jacquet. — Considération sur le traitement par l'arsénobenzol d'Ehrlich et sur la biothérapie de la syphilis. Soc. méd. des Hôp.

Jambon. — Traitement de la syphilis par la préparation " 606 " (Ann. des mal. vén., nov. 1910).

Joltrain. — A propos des nouveaux essais thérapeutiques dans la syphilis. (Ann. mal. vén., oct. et nov. 1910).

Lacapère. — Le " 606 " à l'Académie de Médecine (Gaz. des Hôp., n° 131, 1910).

Léri (A.). — Technique pratique du " 606 " (Prov. méd., 14 janvier).

Magdalaine. — A propos du " 606 " (Journ. de Méd. de Paris, 25 fév. 1911).

Launoy (L.). — Compte rendu S. Acad. Sciences, 14 nov. 1910.

Levaditi et Mac Intosh (J.). — Bull. de la Soc. de Biologie, 15 juin 1907.

Levaditi et Yamanouchi. — Bull. de la Soc. de Biologie, 23 mai 1908.

— Bull. de la Soc. de Biologie, 4 juillet 1908.

Levaditi. — Bull. de la Soc. de Path. exotiq., 1909, p. 45.

Pouchet (G.). — Archives de Physiologie, 2e série, t. VII, 1880.

— Précis de Pharmacologie et matière médicale, 1907, p. 731.

Marie et Guelpa. — Soc. thérap., 7 décembre 1910.

Milian. — Indication de la médicat. arsenicale dans le traitement de la syphilis (Progrès méd., 30 juillet 1910).

— L'emploi du "606" (Progrès méd., 27 août 1910).

Ravaut (P.). — Technique des injections intra-musculaires et intra-veineuses de l'arsénobenzol ; "606" de Ehrlich-Hata (Presse méd., 28 décembre 1910).

Schreiber et Hoppe. — Trait. de la syphil. par le "606". Soc. de Méd. Berlin, 22 juin 1910.

Sicard et Bizard. — Congrès de Méd., 13-14 octobre 1910.

Sicard et Galezowski. — Rétrocession du signe d'Argyll Robertson après emploi du "606". Soc. méd. des Hôp., 28 octobre 1910.

Sicard et Bloch. — Sur le passage de l'arsenic dans le liquide céphalo-rachidien après injection intra-vésicale du "606". Soc. méd. des Hôp., 18 novembre 1910.

Sieskind. — Soc. de Dermatologie, séance des 2 et 7 nov. 1910. — Soc. de Méd., 26 novembre 1910.

Sluys. — Résultats cliniques et sérologiques de l'arsénobenzol. Soc. clin. des Hôp. Bruxelles, 8 octobre 1910.

Tissier. — Dosage et indication du "606". Soc. de Thérap., 12 octobre 1910.

Troisfontaine. — Présentation de malades traités par le "606". Soc. méd. chirurgie. Liége (Le Scalpell, n° 17).

Wolftf. — Réunion des médecins de la Basse-Alsace. Strasbourg, 30 juin 1910.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

AVANT-PROPOS 7

INTRODUCTION 11

HISTOIRE DE L'ARSENIC EN COMBINAISON ORGANIQUE ... 16

Influence de la théorie des chimiocepteurs d'Ehrlich sur la genèse du " 606 " 23

Propriétés physiques et chimiques 29

Composition et mode de préparation de l'arséno-benzol 32

Toxicité 38

Posologie 43

LES TECHNIQUES DE PRÉPARATION 45

1° *Le " 606" en réaction acide* 47

Solubilisation dans l'alcool méthylique 47

Solubilisation dans la glycérine 49

Émulsions grasses 50

2° *Le " 606 " en réaction neutre* 51

Solubilisation dans l'alcool méthylique 52

Procédé de Michaëlis 52

Procédé de Wechselmann et Lange 52

Procédé Frænkel et Grouven 53

Procédé Citron et Malzer 53

Procédé d'Isaac 54

Procédé de Pasini 55

Dissolution dans la soude 55

Procédé de Blaschko 56

Procédé d'Herxheimer 57

Procédé d'Émery 58

Procédé de Frænkel-Heiden 59

Procédé de Wechselmann..... 59
Procédé de M. A. Léri..... 59
3° *Le " 606 " à l'état de sel alcalin soluble*..... 61
Injections intra-musculaires..... 62
Injections intra-veineuses..... 63
Taux opportun du sérum physiologique en NaCl. 67
Critique des préparations..... 68
Alcool méthylique..... 68
Préparation à ciel ouvert..... 69
La soude..... 70
Choix du monde d'application..... 71
Description..... 78
Application..... 78
Manuel opératoire de l'injection intra-veineuse... 81
Réaction de l'organisme consécutive à l'injection intra-veineuse..... 83
Incidents postérieurs à l'application..... 86
Complications..... 90
Réaction de Kerxheimer..... 94
Réaction de Neisser..... 95
Élimination de l'arsenic..... 99
Arséno-résistance..... 103
Indications et contre-indications..... 103
Conclusions..... 107
Bibliographie..... 109

Imp. de la Faculté de Médecine Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris